

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Fritz Linder

**Die Todesursachen
nach der Resektionsbehandlung
des Bronchuskarzinoms**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dankward von Ramin
aus Berlin

1963

Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Fritz Linder

DIE TODESURSACHEN NACH DER RESEKTIONSBEHANDLUNG
DES BRONCHUSKARZINOMS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Dankward von Ramin
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr. med. Fritz Linder

I. Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Valentin Jagdschian

II. Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. Karl Freudenberg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. 6. 1963

MEINEM VATER

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	Einleitung	
	Kurze historische Einführung, Problemstellung	1
II.	Grundlagen der eigenen Untersuchungen	7
	A. Das Krankengut	7
	B. Pathologisch-anatomische Vorbemerkungen	11
	C. Die Todesursachen, deren Definition und Bedeutung ..	22
	1. Die Todesursachen der primären Mortalität ...	23
	2. Todeszeitpunkt, Überlebensraten und Prognose ..	24
	3. Die Todesursachen der sekundären Mortalität ..	31
III.	Ergebnisse der eigenen Untersuchungen und Besprechung	
	an Hand des Schrifttums	36
	A. Die Operationsmortalität	36
	B. Todeszeitpunkt der sekundär Verstorbenen und Fünfjahres-Ergebnisse	43
	C. Prognostisch bedeutungsvolle Befunde der sekundär Verstorbenen	51
	D. Todesursachen der sekundär Verstorbenen	64
IV.	Schlußfolgerung und Beurteilung des gesamten Krankengutes	78
V.	Zusammenfassung	83
VI.	Literaturverzeichnis	I - XIII

I.

EINLEITUNG

KURZE HISTORISCHE EINFÜHRUNG

Noch vor etwa 15 bis 20 Jahren stellte die Behandlung des Bronchuskrebses den Arzt vor scheinbar unüberwindliche Schwierigkeiten. Die einzig mögliche Behandlung war ausschließlich auf palliative Maßnahmen beschränkt und somit eine Domäne der Röntgentherapie gewesen.

Auch heute wird die Prognose des Bronchuskarzinoms trotz der beachtenswerten Fortschritte der Thoraxchirurgie noch immer als relativ ungünstig angesehen. Wenn auch die auf die Resektionsbehandlung gesetzten Erwartungen nicht in dem erhofften Maße erfüllt wurden, so haben doch die letzten 10 Jahre gezeigt, daß die einzige Behandlung mit einer begründeten Aussicht auf echte Heilungserfolge nur die chirurgische darstellt. Bisher konnten weder nach zytostatischer Behandlung, noch nach Röntgenbestrahlung vergleichbare Ergebnisse nachgewiesen werden.

Es gilt heute als erwiesen, daß die Zahl der Lungenkrebserkrankungen seit Beginn des Jahrhunderts stark angestiegen ist. Dabei handelt es sich um eine echte, statistisch gesicherte Zunahme, bei der in überwiegender Mehrzahl das männliche Geschlecht betroffen ist. Der Häufigkeit nach hat der Bronchuskrebs beim Mann das Magenkarzinom bereits von der Spitze aller Krebserkrankungen verdrängt. Diese Angaben wurden von BÜCHNER, DORMANNS, DÜBEN, EINFALT; JEUTHER, KOEPER und PIONTEK; LESCHKE, LINDER; WEBER und NOLL und vielen anderen hervorgehoben.

Unter dem Eindruck dieser Tatsachen erscheint es gut verständlich, wenn die ersten Versuche einer chirurgischen Behandlung des Lungenkrebses schon in der Zeit der ersten thoraxchirurgischen Eingriffe unternommen wurden, und daß sie an die Namen derjenigen damals führenden Chirurgen geknüpft sind, die für die Thoraxchirurgie wegbereitend wirkten. Als im Jahre 1933 CARLSON und BALLON versuchten, aus der Literatur alle Fälle zusammenzustellen, in denen ein Bronchuskrebs chirurgisch angegangen wurde, konnten sie jedoch allein sechs Fälle auf-führen, bei denen erfolgreiche Eingriffe in Form von Lobektomien stattgefunden hatten, welche die Patienten länger als ein Jahr überlebten. Es waren zwei von SAUERBRUCH (1926) und zwei von EDWARDS (1932) operierte Kranke, sowie je einer von ALLEN und SMITH (1932) und von CHURCHILL (1933).

Erst als es GRAHAM am 5. April 1933 gelang, eine einzeitig durchgeführte Pneumonektomie zur Entfernung eines Bronchuskarzinoms erfolgreich zu beenden, brach damit die Aera der chirurgischen Behandlung an, und die zunehmende Zahl von Erfolgen in aller Welt bestätigte die Berechtigung der Resektionstherapie (Fig. 1). Diese Erfolge wurden allerdings erst möglich durch zahlreiche technische Verbesserungen der Lungenresektionen. Sie führten, begonnen mit der schon 1933 von RIENHOFF eingeführten Einzelversorgung von Bronchus und pulmonalen Gefäßen, über die "radikale Pneumonektomie" (ALLISON, BROCK) und die "radikale Lobektomie" (CHURCHILL) bis zur "erweiterten Pneumonektomie" (SALZER) mit Resektion von tumorbefallenen Anteilen benachbarter Organe.

Die Entwicklung der Thoraxchirurgie in den letzten Jahren hat an Hand der erheblich gesenkten Operationsmortalität und der Übereinstimmung der Ergebnisse gezeigt, daß die Operationsverfahren an allen größeren thoraxchirurgischen Zentren eine weitgehende Angeglichenheit und Gleichwertigkeit erreicht haben (Tab. 1). Von operativ-technischer Seite her sollte eine weitere Verbesserung der Ergebnisse daher nicht mehr erwartet werden.

Tabelle 1
Ergebnisse der chirurgischen Behandlung

Autor	Jahr der Veröff.	Resek- tionen	Res. Quote in %	Op. Mortalität in %	2-J. Raten für die Resezierten	5-J. Raten für alle Kranken
Wiklund	1951	100	38,6	29	25	
Boyd	1954	104	25,8	7,6	32,5	9,4
Jones u. Mitarb.	1955	144	23	4,9	31,2	6,3
Sellers	1955	446	15-20	18(4 Mo.p.Op.)	34	21
Geissendörfer	1955	146	29	19	11	11
Bignall a. Moon	1955	531		10-15	47	33
Kirklin u. Mitarb.	1955	184	24	13,6	50	37
Watson	1956	190	11,6	13,2	26,3	8
Overholt a. Bougas	1956	261	35,7	12	21,7	2
Gifford a. Waddington	1957	464	21,0	21,7	45	7,6
Cappellini u. Mitarb.	1957	114			28	
Gibbon u. Mitarb.	1953/57	205	39	21,4	35,7	9
Ochsner u. Mitarb.	1957	442	33	19	21	6,6
Churchill u. Mitarb.	1958	341	35	10	49	30
Collins	1958	107			22	22
Burford u. Mitarb.	1958	356	35	11	22	9
Johnson u. Mitarb.	1958	116	33	7,7	26,7	
Salzer	1958	539	19,8	Pkt. 18,6 Lob. 11	44,6 über 1 1/2 Jahre	23,8 über 4 Jahre
Laustela	1958	100			18	
Thomas	1957/59	387		14,9	28	
Thompson	1959	256			27,3	
Brock	1959				rad. Pkt. 40 Lob. 44	
Mason	1959				Pkt. 20,5 Lob. 46	
Grünert u. Limsuwan	1960	119	43,3	23,5	23,4	11

Andererseits erreichen von dem Gesamtkrankengut der Lungenkrebspatienten nur etwa 5 bis 10 Prozent die sog. "Fünfjahresheilung", die K.H. BAUER als ein fünfjähriges krebsfreies Überleben definiert hat. Diese Situation wird bedingt durch die primär niedrige Resektionsrate, bzw. durch die hohe Zahl der inoperablen Fälle (LINDER; LINDER und HERINK). Bei den operativ behandelten Kranken dagegen überlebt ein Viertel der Patienten die Fünfjahresgrenze.

Nach Anwendung modernster Röntgentiefenbestrahlung konnte bisher ausschließlich von einer Lebensverlängerung berichtet werden (BECKER, HELLRIEGEL, HESS, MAURER, TAYLOR und WATERHOUSE). So liegt heute, wie eingangs bereits erwähnt, die einzige Heilungschance des Lungenkrebskranken in der chirurgischen Behandlung. Es muß das Hauptanliegen des Arztes sein, durch Verbesserung der Frühdiagnostik die Resektionsrate zu erhöhen, wie mit Recht immer wieder gefordert wird.

PROBLEMSTELLUNG

Für die Prognosestellung der erfolgreich Resezierten ist die Erfassung ihres späteren Schicksals von besonderer Bedeutung. Über Untersuchungen dieser Art finden sich im Schrifttum jedoch nur wenige Angaben. Doch gerade die Autopsieergebnisse der operierten und später verstorbenen Bronchuskrebspatienten versprechen, klinisch wichtige Hinweise zu liefern (GRÜNERT und LIMSUNAN, MEADE). Aus diesem Grunde ist es von großem Interesse gewesen, dem Schicksal der wegen eines Bronchuskarzinoms Operierten nachzugehen.

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, die postoperativen Lebensaussichten der Operierten und damit die Frage der Heilung oder der Rückfälligkeit der Krebskrankheit zu klären. Zu diesem Zweck wurde das Krankengut der in den Jahren 1952 bis 1959 an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin wegen eines Lungenkrebses Resezierten nachuntersucht. Während über die zur Zeit noch lebenden Kranken

schon von JAGDSCHIAN, NEUHAUS und GRAUMANN sowie von LINDER und HERINK berichtet wurde, und zwar sowohl unter Beurteilung der Überlebensraten als auch unter Hinweis auf postoperative Lungenfunktion, Nachbehandlung und Arbeitsfähigkeit, soll hier insbesondere das Schicksal der in der Zwischenzeit verstorbenen Kranken verfolgt und geklärt werden.

In einem Großteil der interessierenden Fälle war es möglich, die Sektionsberichte des Pathologischen Instituts der F.U. Berlin (Direktor Professor Dr. Maßhoff) zur Auswertung heranzuziehen. Es handelte sich dabei um Kranke, die präterminal wieder im Westend-Klinikum in stationäre Behandlung gelangten. Ferner konnten in einigen Fällen Obduktionsbefunde aus anderen Kliniken für diese Untersuchungen verwendet werden. In allen Fällen wurde das Obduktionsergebnis durch die Berücksichtigung der klinischen Epikrise ergänzt.

Eine nicht unerhebliche Zahl von Kranken, die in stationärer Behandlung verstarben und nicht zur Obduktion kamen, wurde auf Grund des klinischen Verlaufs und der klinisch erhobenen Befunde beurteilt. Und schließlich ist bei einer Zahl von Patienten, die zu Hause ad exitum kamen, die Todesursache ausschließlich an Hand der Angaben des Hausarztes oder nach Einsichtnahme in den amtlichen Totenschein (Leichenschauschein) erhoben worden. In einer geringen Zahl von operierten Fällen mußte die Todesursache als nicht geklärt angesehen werden.

Bei der Beurteilung des späteren Schicksals der Operierten bietet uns die Todesursache, die jeweils aus klinischer Epikrise und Sektionsergebnis entnommen wurde, genügend Anhalt für den Gesamtverlauf. Unser besonderes Augenmerk bei der Untersuchung des Spätschicksals galt der Frage, ob tatsächlich, wie oft behauptet wird, ein nicht unbedeutender Teil der Patienten allein durch Auswirkung postoperativer cardiopulmonaler Folgezustände Jahre nach der Operation ad exitum kommt. Oder ob vielmehr nicht doch das Krebsrezidiv und die Metastasierung bei den später Verstorbenen die entscheidende Rolle spielten. Ein weiterer Gesichts-

punkt, der Berücksichtigung fand, betraf die Todesursachen und deren Beziehungen zu der Art des operativen Eingriffs sowie zum histologischen Zelltyp und weiteren pathologisch-anatomischen Kriterien. Die hier aufgeworfenen Fragen an Hand der Untersuchung der Spätschicksale zu beantworten, ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

II.

GRUNDLAGEN DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A. DAS KRANKENGUT

An der Chirurgischen Universitätsklinik des Städtischen Westend-Klinikums wurden in den Jahren 1952 bis 1959 insgesamt 369 Patienten wegen eines histologisch gesicherten Bronchuskrebses operativ behandelt. Von diesen Kranken wurden jedoch 106 ausschließlich explorativ, d.h., zur endgültigen Sicherung der Diagnose und Operabilität, thorakotomiert. Von unseren Bronchuskrebspatienten wurden somit 28,7 % bei der Thorakotomie als inoperabel befunden und daher von einer weiteren operativen Therapie ausgeschlossen. Hierbei sind diejenigen stationär aufgenommenen Kranken, bei denen die Inoperabilität schon in der präoperativen Untersuchungsphase gesichert wurde, noch nicht berücksichtigt. Doch wurde über die Aufteilung des Gesamtkrankengutes der Lungenkrebskranken bereits von LINDER 1959 berichtet.

Bei den verbleibenden 263 Patienten, also 71,3 %, wurde eine Resektionsbehandlung als Pneumonektomie in 177 Fällen (67,4 %) oder als Lobektomie bzw. Bilobektomie in 81 Fällen (30,8 %) durchgeführt (Tab. 2). Umgerechnet auf alle im Westend-Klinikum in den Jahren 1952 bis 1958 diagnostizierten Lungenkrebserkrankungen entspricht dies jedoch nach LINDER einer Resektionsrate von nur 20 Prozent. Eingeschlossen in diesen Prozentsatz sind dazu noch alle jene Fälle, die der Operateur selbst nachträglich als Palliativresektion beurteilt hatte (11 Kranke). Nicht aufgenommen wurden in dieses Krankengut 7 teils lobektomierte, teils pneumonektomierte Patienten mit einem Bronchusadenom.

Tabelle 2

Krankengut: Operationen wegen Bronchuskarzinom.
1952 - 1959.

a.) Alle Operationen:

Jahr	Pneumonektomien	Lobektomien	Bilobektomien	atyp. Resektionen	Resektionen gesamt	Thorakotomien	Operationen gesamt
1952	13	5	--	--	18	6	24
1953	13	1	--	--	14	12	26
1954	27	5	2	--	34	12	46
1955	20	3	2	2	27	13	40
1956	15	7	4	--	26	14	40
1957	22	15	1	1	39	12	78
1958	39	19	1	--	59	19	78
1959	28	12	4	2	46	18	64
1952-59	177	67	14	5	263	106	369

=====

b.) Verstorbene Resezierte (mit und ohne Obduktion):

Jahr	Pneumonektomien	Lobektomien	Bilobektomien	atyp. Resektionen	gesamte Resektionen
1952	12	5	--	--	17
1953	12	1	--	--	13
1954	17	2	1	--	20
1955	18	2	--	2	22
1956	11	5	3	--	19
1957	17	11	--	1	29
1958	23	12	--	--	35
1959	14	2	2	1	19
1952-59	124	40	6	4	174

=====

Die ebengenannten Kranken mit palliativen Eingriffen haben wir bei unseren Untersuchungen nicht gesondert betrachtet, da der Verlauf dieser Fälle zeigte, daß die durchschnittliche Überlebenszeit von derjenigen unserer curativen Resektionen nicht stärker abweicht, und einzelne Patienten noch heute mit einer vierjährigen Überlebensdauer am Leben sind.

Von den angeführten 263 Resektionsfällen verstarben insgesamt 40 Operierte in zeitlichem oder causalem Zusammenhang mit dem operativen Eingriff. Diese 15,2 % umfassen die eigentliche Operationsmortalität. Letztere läßt verständlicherweise keine Schlüsse auf das Spätschicksal der Krebspatienten zu, doch besteht eine Aussagefähigkeit in prognostischer Hinsicht durch den Nachweis okkulter Metastasen bei der Obduktion dieser Frühverstorbenen. [Die Operationsmortalität der Thorakotomien betrug vergleichsweise 14,2 %, und die aller durchgeführten Operationen, curativer Resektionen und Thorakotomien, 14,9 Prozent.]

Von den weiteren 223 Resektionen, die nicht unter die primäre Mortalität fallen, und bei denen die Patienten bis auf vier Ausnahmen alle die Klinik postoperativ verlassen konnten, verstarben in der Folgezeit bis zum Stichtag (31. Dezember 1960) insgesamt 134 Kranke, oder 51,0 % unserer Resezierten. Die zuletzt genannten bilden die Grundlage für unsere Nachforschungen über das Spätschicksal der einer Resektionsbehandlung unterzogenen Lungenkrebskranken, während die Gesamtzahl der bisher Verstorbenen einschließlich der Operationsmortalität 174 Fälle betrug (66,2 %) (Tab. 2 und 3).

Tabelle 3
Obduzierte Fälle

a.) Alle Obduzierten:

Operation	primär Verstorbene	sekundär Verstorbene	gesamt
Pneumonektomien	30	52	82
Lobektomien	5	26	31
atypische Resekt.	1	2	3
zusammen	36	80	116
=====			

zum Vergleich:

Nicht obduzierte	4	54	58
=====			

b.) Sekundär Verstorbene: Mortalität in den Altersgruppen

Operation	unter 50 J.	51-60	61-70	über 70 J.	gesamt
Pneumonektomien	7	33	12	--	52
Lobektomien	3	12	9	2	26
atypische Resekt.	-	1	1	--	2
zusammen	10	46	22	2	80
=====					

B. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE VORBEMERKUNGEN

Zur Beurteilung der Sektionsergebnisse der verstorbenen Operierten ist die Kenntnis einiger wichtiger pathologisch-anatomischer Kriterien nötig. Ein Teil von diesen ist bisher vorwiegend an Hand von reinem, nicht operiertem Obduktionsgut erfaßt worden.

Altersverteilung.

Statistisch muß eine stetige Zunahme der Bronchuskrebserkrankungen mit steigendem Alter erwartet werden. Tatsächlich findet sich dagegen sowohl in dem von DÜBEN ausführlich beschriebenen Sektionsmaterial des Pathologischen Institutes der F.U. Berlin, als auch für die operierten Fälle ein Häufigkeitsgipfel in der bevorzugten Altersgruppe vom 56. bis zum 60. Lebensjahr mit folgendem Abfall der Häufigkeit (CHURCHILL, MÜLLY, WIKLUND, ZENKER u. Mitarb.). Dabei entfallen sogar 65 % (LESCHKE) bzw. 70 % (DÜBEN) aller Bronchuskrebsfälle auf die große Altersgruppe vom 50. bis zum 70. Lebensjahr. Zur Erklärung solcher Knickbildungen in der Alterskurve beim Karzinom zogen REICH und SCHINZ fünf Möglichkeiten in Betracht: 1. reinen Zufall, 2. einen im Alter häufigeren Tod zu Hause ohne Sicherung der Diagnose, 3. eine biologische Anfälligkeitsabnahme mit steigendem Alter, oder 4. im Gegenteil eine Selektion, bei der die Anfälligeren früher operiert werden, oder 5. die Möglichkeit, daß im hohen Alter andere Todesursachen den Karzinomtod zahlenmäßig verdrängen.

Geschlecht.

Unbestritten ist das Überwiegen des männlichen Geschlechts. Für Sektionsfälle nennen WEBER und NOLL ein Verhältnis gegenüber dem weiblichen Geschlecht von 4:1, KOCH von 5:1 und DÜBEN von 6,7:1. Wenn für die Operierten regelmäßig höher liegende Zahlen genannt werden, läßt dies den Schluß zu, daß Männer noch häufiger einer operativen Behandlung unterworfen werden, als dies der Präponderanz des männlichen Geschlechts entspricht (LINDER). Dazu bemerkt W. FISCHER, daß

man in Zweifelsfällen bei einer Frau an die Möglichkeit eines Bronchuskrebses vermutlich zu wenig denkt.

Krebslokalisation (anatomische Tumorlokalisation).

Es ist zu unterscheiden zwischen der Verteilung auf verschiedene Lungenlappen und der peripheren oder zentralen bzw. hilusnahen Lokalisation des Tumors. An Hand der Darstellung des Krebsbefalles der Lungenlappen nach DÜBEN und nach MÜLLY ist ersichtlich, daß in der Lappenverteilung zwischen dem Sektionsgut und dem Material der Operierten kein Unterschied besteht (Fig. 2). Während die rechte Lunge gegenüber der linken bevorzugt betroffen erscheint, dies wohl in Parallelität zu ihrem ebenfalls größeren Volumen, sind andererseits die Oberlappen stets deutlich stärker befallen als die Unterlappen.

Zur Beschreibung der Krebslokalisation und ihrer Beziehung zum Lungenhilus wird die Einteilung in zentrale und periphere Karzinome nach RABIN und NEUHOF herangezogen. Die zentralen Bronchuskrebse sind an Haupt-, Lappen- und Segmentbronchien lokalisiert. Diese Tumoren lassen schon röntgenologisch ihre nahe Beziehung zum Hilus erkennen, wenn sie auch oft nur durch Hilusvergrößerung oder Atelektasenbildung in Erscheinung treten. Die peripheren Geschwülste werden nur den Subsegmentbronchien und in der Peripherie den kleinsten Bronchien zugeordnet. Sie erscheinen daher praktisch im Parenchym gelagert.

Die Zurechnung der am Segmentbronchus lokalisierten Formen ist umstritten: teils zu den peripheren Krebsen gezählt, teils als gesonderte "intermediäre" Gruppe beschrieben, werden sie jedoch von SALZER u. Mitarb. als typische, zentral entwickelte Karzinome aufgefaßt. Da so unterschiedliche Maßstäbe angelegt werden, besteht im Schrifttum eine Schwankungsbreite mit einer Häufigkeit von 10 bis 50 % für periphere und von 50 bis 90 % für zentrale Geschwülste (DÜBEN, MÜLLY, WALTER und PRYCE).

Ursprungsort des Tumorwachstums.

Die obengenannte Einteilung entspricht nicht ohne weiteres dem Ausgang des Tumorwachstums. KAHLAU, LAUSTELA und PRÁŠIL wiesen schon auf die Schwierigkeit der Bestimmung des Ausgangspunktes hin, die vorzugsweise bei weiter fortgeschrittenen Stadien der Krebsausbreitung erheblich ist.

Als Ursprungsort kommen nach SALZER für die zentralen Krebse die Hauptbronchien, die Lappen- und die Segmentbronchien in Betracht. Das entsprechende Röntgenbild zeigt im operablen Stadium Vergrößerung des Hilus oder Verschattungen durch Atelektasenbildung bei Bronchusstenosierung. Die peripheren, primär nicht mit dem Hilus in Zusammenhang stehenden Krebse entspringen den kleinen und kleinsten Subsegmentbronchien und dem Lungenparenchym. Sie stellen sich röntgenologisch in frühen Stadien oft als im Parenchym liegender sog. "Rundherd" dar.

DÜBEN fand im Sektionsgut als Ausgangspunkt des Krebses in 89,4 % Haupt-, Lappen- oder Segmentbronchien und in 10,6 % periphere Bronchien (Tab. 4). Dagegen soll der größere Teil der Krebse nach RAEBURN, RIGLER sowie nach WALTER und PRYCE primär in der Lungenperipherie entstehen und erst später ein zentrales Wachstum aufweisen.

Histologische Differenzierung.

Diese zeigt einen charakteristischen Unterschied zwischen dem Obduktionsgut und den Operierten (Tab. 5). Letztere weisen ein deutliches Überwiegen der plattenepithelialen Krebse auf, für das Sektionsgut aber läßt sich nach DÜBEN ein häufigeres Vorkommen der undifferenzierten und besonders der kleinzelligen Krebse (63,5 %) gegenüber dem der plattenepithelialen (23,9 %) nachweisen. Der plattenepitheliale Zelltyp bedingt hierbei die Selektion innerhalb der operierten Fälle, denn durch ihre bessere Resektionsrate bzw. ihre spätere Inoperabilität gelangen diese Krebse bevorzugt in die chirurgische Behandlung (COLLINS, KIRKLIN u. Mitarb., LAUSTELA, LINDER und SCHÜTZ, MEESEN). (Fig. 3).

Tabelle 4

Ausgangspunkte des Bronchuskarzinoms von den Bronchien
verschiedener Ordnung, nach DÜBEN.

(Sektionsgut des Pathologischen Institutes der F. U.)

Lappen- und Hauptbronchus	401	(65,0 %)	zentral 89,4 %
Segmentbronchus	151	(24,4 %)	
peripherer Bronchus	66	(10,6 %)	
primär diffuse Carcinose	1	-----	peripher 10,6 %
zusammen	619	100,0 %	

Tabelle 5

Histologische Differenzierung des Bronchuskrebses im Schrifttum.

(in Prozent)

a.) Obduktionsfälle:

Zelltyp	DÜBEN	GALUZZI u. PAYNE	KAHLAU	KOCH	WALTHER	WALTER u. PRYCE
Plattenepithel	23,9	23,9	40,4	27	35,3	20,1
Undifferenziert (klein- und polymorphzellig)	63,5	63,5	43,2	69	54,2	47,8
Adenocarcinom	11,2	12,6	13,2	4	8,4	28,3

b.) Resektionsfälle:

Zelltyp	BJÖRK	GRÜNERT u. LIMSUWAN	OCHSNER u. Mitarb.	WALTER u. PRYCE	WIK- LUND	ZENKER u. Mitarb.
Plattenepithel	50,2	41,4	39,5	60,4	75	50-70
Undifferenziert (klein- und polymorphzellig)	39,7	40,5	37,8	23,6	14	25-30
Adenocarcinom	9,2	17,1	22,7	15,5	8	1-10

Als Einteilung der histologischen Zelltypen verwenden wir diejenige, 1952 von OBIDITSCH-MAYER und STRAHBERGER inaugurierte und von v. ALBERTINI, FREY und LÜDECKE, sowie von KAHLAU modifizierte, welche auch der erst unlängst von ANACKER vorgeschlagenen Einheitlichkeit der Zelltyp-Klassifizierung entspricht:

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1.) <u>Plattenepithelkrebse</u> | - nicht verhornend, verhornend. |
| 2.) <u>Adenokarzinome</u> | - evtl. unter Einschluß der Alveolarzellkrebse. |
| 3.) <u>Undifferenzierte Krebse</u> | - polymorph-, mittel- und großzellig. |
| 4.) <u>Kleinzellige Krebse</u> | - kleinzellige und haferzellige (oatcell). |

(Im Schrifttum werden die beiden letztgenannten häufig als sog. "anaplastische" Karzinome zusammengefaßt.)

Die Plattenepithelkrebse sollen nach OCHSNER u. Mitarb. (1948) mit steigendem Alter gegenüber undifferenzierten und Adenokarzinomen an Häufigkeit zunehmen.

Üblicherweise wird der histologische Zelltyp des Krebses vom pathologischen Anatomen nach der dominierenden Zellart bezeichnet. Werden also im Präparat mehrere Zellarten gleichzeitig angetroffen, so gilt der Grundsatz: "a potiori fit denominatio" (HAMPERL). Gelegentlich wird aber doch die Diagnose eines mischzelligen Krebses notwendig. OLCOTT nennt 1955 unter den Sektionsfällen einen Anteil von 35 % gemischtzelliger Karzinome. Andere Autoren ziehen es vor, die verschiedenen Zellbestandteile nebeneinander aufzuführen.

Besonders kritische Betrachtung erfordern mischzellige Geschwülste, die eine undifferenzierte Zellart enthalten. Diese stellt dann nach v. ALBERTINI, OLCOTT sowie WALTER und PRYCE das eigentliche Grundelement dar. Die übrigen differenzierten Zellarten im Tumor werden dagegen als Ausdruck eines sekundär degenerativen Vorganges angesehen.

CLAGETT forderte 1959 für alle Fälle eines sog. "undifferenzier-ten Plattenepithelkrebses" (einem undifferenzierten großzelligen Krebs mit epidermoiden Differenzierungen) die ausdrückliche Betonung der Bezeichnung "undifferenziert", unter Verzicht auf Nennung des plattenepithelialen Anteils, um die größere biologische Aktivität und Wachstumspotenz hervorzuheben. Diese Ansicht haben wir auch uns zu eigen gemacht. Beim Vorliegen eines mischzelligen Tumors mit undifferenzierten Anteilen haben wir den undifferenzierten Zelltyp wegen seiner höheren Malignität für die Bezeichnung des Krebses gewählt. Verschiedentlich wurden ursprünglich in unserem Krankengut (vom Pathologen) undifferenzierte nicht verhornende Plattenepithelkarzinome diagnostiziert. Sie verschlechtern eventuell zu Unrecht die Erfolgsraten der Plattenepithel-Fälle. Wir waren jedoch nicht in der Lage, die betreffenden Diagnosen einer Revision zu unterziehen.

Ausbreitung durch Kontinuitätswachstum.

Nach W. FISCHER und O. KOCH kann die Ausbreitung des Bronchuskrebses im Bronchus (endobronchial) entweder polypös-obturierend oder ulcerös-destruierend erfolgen. Der Krebs kann auch intramural in und unter der Schleimhaut infiltrierend vordringen. Bricht er dann in das Lungengewebe ein, so kann er vorwiegend destruierend oder infiltrierend (lymphangiotisch oder intraalveolär-pneumonisch) oder auch regelrecht expansiv wachsend sich weiter ausbreiten. In späteren Stadien erfolgt der Übergriff auf Nachbarorgane.

Der periphere Krebs vermag über Lymphgefäßneubildungen in Pleuraadhäsionen (TALKE) infiltrativ-destruierend in die Brustwand einzuwachsen. Es handelt sich dann um ein sog. "Ausbrecher"- oder Pancoast-Wachstum. Auch Einbruch in Zwerchfell und Weichteile kommen vor. Der zentrale Krebs dagegen bedroht im Mediastinum Pericard und Herz, große Gefäße, Ösophagus und Trachea.

Diskontinuierliche Ausbreitung durch metastatische Absiedlung.

Mit BOYD, HAMPERL, WALTHER und anderen können wir vier Wege der Metastasierung eines Bronchuskrebses unterscheiden: Im Vordergrund stehen 1. die hämatogene Aussaat von Fernmetastasen und 2. die lymphogene Absiedlung von Metastasen. Darüber hinaus besteht noch die Möglichkeit 3. einer bronchogenen, intrakanalikulären Metastasierung und 4. die der Bildung von Implantationsmetastasen; beide sind jedoch von ausgesprochener Seltenheit.

1. Hämatogene Fernmetastasen.

Der Krebs bricht gewöhnlich in Venen ein. Der Grund dafür liegt in der weniger widerstandsfähigen Wandbeschaffenheit dieser Gefäße (WALTHER). Die Weiterverschleppung findet durch Loslösung der Krebszellen und Embolisierung statt. Alle Kapillargebiete, die als Filter wirken, können Sitz der metastatischen Absiedlung werden. Vorzugsweise jedoch sind die großen, schwammartigen parenchymatösen Organe betroffen.

WALTHER konzipierte für die Lungentumoren den "Pulmonalis-Typ" als Metastasierungsschema (Fig. 4). Von der Lunge aus sind alle Organe auf direktem Wege über das linke Herz für Tumorzelembolien erreichbar, ohne daß ein Filterorgan zwischengeschaltet ist. Hämatogene Lungenmetastasen können nur durch sekundäre Embolisierung von so entstandenen Fernmetastasen oder durch Verschleppung vom Primärtumor aus über die Bronchialvenen und das rechte Herz erklärt werden.

Die unterschiedliche Stärke und Häufigkeit des metastatischen Befalls der Organe ist nicht durch den "Pulmonalis-Typ" bedingt. Hier sind vielmehr Anzahl der verschleppten Zellen, filterähnlicher Charakter des Parenchyms und Organgröße sowie die Durchblutungsstärke von Bedeutung. Dazu treten als weitere, für Angehen und Weiterentwicklung der Krebsabsiedlung wichtige Faktoren das Stoffwechsellmilieu des betroffenen Organs und damit humorale und örtliche Komponenten (LETTERER).

Einzelne Organe verfügen über Abwehrmechanismen, die Tumorzellen zu vernichten. Solches läßt sich mit den Begriffen Organdisposition bzw. Organresistenz umschreiben (BALLANTYNE u. Mitarb., HAMPERL, SCHMÄHL).

2. Lymphknotenmetastasen.

Anders als bei der per continuitatem vordringenden Lymphangiosis carcinomatosa werden hier vom Primärtumor abgelöste Zellkonglomerate mit dem Lymphstrom embolisch verschleppt. Die Krebszellen erreichen den ersten Lymphknoten über den Randsinus, breiten sich dann zwischen Rindenfollikeln und Marksträngen aus und füllen die Sinus durch ihr Wachstum schließlich völlig aus. Durch ständiges Weiterwuchern engen sie das lymphoretikuläre Gewebe immer mehr ein, bis die gesamte Architektur des Lymphknotens zerstört ist (BOYD, HAMPERL).

Die Weiterverbreitung von der ersten regionären Lymphknotenstation geschieht nun regelmäßig durch Einbruch in ein vas efferens und Abbröckeln der Krebszellen mit neuerlicher embolischer Verschleppung. Es kann die erste Station allerdings einmal übersprungen und die Metastase erst in einer späteren Lymphknotenetappe gebildet werden; außerdem kann die Metastase eventuell in eine abführende Vene des befallenen Lymphknotens einwachsen und Veranlassung zur hämatogenen Ausbreitung geben (WALTHER). Letztere steht sonst erst am Ende der lymphogenen Ausbreitung durch Einmündung der Hauptlymphstämme in das Venensystem.

Der Weg der Metastasierung über die Lymphbahnen der Lunge.

Die Lymphabflußwege bilden zwei Systeme, das der oberflächlichen und der tiefen Lymphgefäße (CORNING). Die auch im Falle der Metastasierung durchlaufenen Lymphknotenstationen des tiefen Systems sind nach MOST, ROUVIÈRE, SALZER u. Mitarb., SUKIENNIKOW folgende: (Fig. 5)

a.) die bronchopulmonalen Lymphknoten, die an den Bifurkationen

der Lappenbronchien (Hiluslymphknoten) oder weiter peripher an den Aufteilungen der Segmentbronchien (intrapulmonale L.) liegen. Von hier gelangt der Lymphstrom entlang den Hauptbronchien zur Bifurkation und den

b.) tracheobronchialen Lymphknotengruppen. Unterschieden werden eine singuläre unter der Bifurkation gelegene inferiore Gruppe und zwei beidseits über den Hauptbronchien im Angulus tracheobronchialis befindliche superiore Gruppen. Der Lymphstrom aus den unteren Abschnitten beider Lungenflügel gelangt in die inferiore Gruppe und von dort aus gewöhnlich über die rechte paratracheale Lymphknotenkette und die Drüsen der rechten Supraklavikulargrube in den Ductus lymphaceus dexter. Daher metastasieren Krebse des linken Unterlappens meist auch nach rechts. - Die oberen Lungenpartien geben ihre Lymphe in die jeweilige superiore tracheobronchiale Gruppe ab. Aus den mittleren Lungenabschnitten jedoch gelangt der Lymphstrom sowohl in die unteren als auch in die beidseitigen oberen Knoten. Diese Einzugsgebiete decken sich nicht mit den Lappengrenzen der Lunge, worauf ROUVIÈRE sowie TUTTLE und WOMACK hinwiesen (Fig. 5). Über die zuerst von MOST beschriebenen

c.) paratrachealen Lymphknotenketten gelangt die Lymphe von den tracheobronchialen Knoten direkt oder über die

d.) supraklavikulären Lymphknoten (Ln. cervicales prof. inf.) zum Angulus venosus der entsprechenden Seite und damit in den venösen Blutkreislauf.

Nach SALZER u. Mitarb. bestehen aber zusätzlich noch weitere Wege von den tracheobronchialen Knoten über paraösophageale zu den retroperitonealen und paraaortalen Lymphknoten. Außerdem beschrieb K. K. MEYER 1958 direkte transdiaphragmale Lymphbahnverbindungen von den unteren Lungenpartien zum Oberbauch und weitere, subpleural entspringende, über das Ligamentum pulmonale und durch den Hiatus ösophagicus ziehende Lymphgefäße, welche allesamt Verbindungen zur Leber, zu Nieren und Nebennieren sowie zu den coeliakalen bzw. paraaortalen Lymphknoten aufwiesen.

Das oberflächliche System der subpleuralen Lymphgefäße bildet unter der Pleura visceralis ein weitverzweigtes Netz, welches sich am Hilus mit den bronchopulmonalen Lymphknoten verbindet, und dessen Lymphe fortan den oben beschriebenen Wegen folgt. TUTTLE und WOMACK zeigten in Farbstoffversuchen, daß ein peripher injizierter Farbstoff über das subpleurale Netz wesentlich rascher den Hilus erreichte als ein in die Bronchialwand injizierter über die tiefen Lymphgefäße. Sie konnten auch einen zentrifugalen Abfluß der tiefen Lymphe in das subpleurale Netz beobachten, die metastatische Infiltration des Lymphsystems erfolgt prinzipiell jedoch stets zentripetal. Nur bei peripheren Krebsen und gleichzeitiger Obliteration der Pleurahöhle ist einmal ein Übergreifen auf das Lymphsystem unter der parietalen Pleura möglich (SALZER u. Mitarb.).

3. Bronchogene Lungenmetastasen.

Die Voraussetzungen für das Angehen intrabronchialer (intrakanalikulärer) Tumorzellabsiedlungen sind nach CAIN, DIETRICH, KAHLAU, LÜDECKE, RÖSSLE und WÄTJEN recht selten gegeben. Die Existenz einer bronchogenen Metastasierung, oder besser einer Metastasierung auf dem Wege der bronchialen Schleimhaut, wird von den genannten Autoren jedoch anerkannt. So schreibt RÖSSLE: Die Seltenheit solcher Befunde wird darauf zurückgeführt, daß die bösartigen Geschwulstzellen nur ausnahmsweise einen so hohen Grad von Malignität erreichen, daß sie bei Berührung der normalen Schleimhautzellen diese vernichten. LÜDECKE hält diese Voraussetzung bei den Adenokarzinomen für gegeben. MÜLLY identifiziert das Bild der krebsigen Pneumonie mit einer bronchogenen Metastasierung. LUMSDEN fordert als Beweis für das Vorliegen einer bronchogenen Metastase den Befund eines intrabronchialen Sitzes im histologischen Schnitt; ein peribronchialer Sitz soll dagegen für die lymphogene Entstehung sprechen.

4. Implantationsmetastasen.

Diese seltene Form tritt durch Ablösung von der Lungenoberfläche und Verteilung in der Pleurahöhle auf, wenn der Pleuraspalt nicht verklebt oder Lungenanteile reseziert sind. Gewöhnlich werden die Metastasen der serösen Häute, wie Pleura, Pericard und Peritoneum, jedoch als hämatogene aufgefaßt. - Noch geringer erscheint die Möglichkeit der intraoperativen Verschleppung von Tumorzellen in die Wunde des Hautschnittes.

Zelltyp der Metastasen.

Nach BOYD wird der Zelltyp des Primärtumors in der Metastase regelmäßig reproduziert. In vielen Fällen sei jedoch der Zelltyp der Metastase noch typischer und charakteristischer (weiter ausdifferenziert) als der Tumor selbst. LAUSTELA und SCHNEIDER bestätigen dies nur für die undifferenzierten Krebse. Beide nehmen an, daß die Metastasen von der im "gemischtzelligen" Primärtumor in der Minderheit befindlichen und daher nicht genannten Zellart herrühren. Damit erklären sie ein Abweichen des Zelltyps der Metastase von der Struktur des Primärkrebses (BOGARDUS u. Mitarb., BOYD, SCHNEIDER), wobei offenbleibt, welche Zellart das Grundelement des "mischzelligen" Primärtumors darstellt. Nach SCHNEIDER stellen derartige Abweichungen der Metastasen eine Manifestation der im Primärkrebs schon vorhandenen latenten oder morphologisch erfaßbaren Potenzen dar und sind als "erweiterte Differenzierungsschwankungen des Blastoms" (HOESSLY) aufzufassen.

Neigung des Zelltyps zur Metastasierung.

Die Neigung zur lymphogenen Metastasierung hängt von dem Grad der Ausdifferenzierung des Krebses ab: am geringsten und spätesten metastasiert das verhornende Plattenepithelkarzinom, stärker und schon eher der nicht verhornende Plattenepithelkrebs, und am stärksten und frühzeitigsten sowie am ausgedehntesten das undifferenzierte und besonders das kleinzellige Karzinom. Das Adenokarzinom ist schwer einzu-

ordnen, da es eher hämatogen als lymphogen metastasiert (GEBAUER, LAUSTELA, WALTHER).

Die durch Gefäßeinbruch erfolgende hämatogene Metastasierung hängt ebenfalls vom histologischen Zelltyp ab. In erster Linie neigen die kleinzelligen, die undifferenzierten und die Adenokarzinome zur hämatogenen Absiedlung, die plattenepithelialen Krebse metastasieren in der Regel wesentlich später auf dem Blutwege (COLLIER u. Mitarb., KAHLAU, WENZEL u. Mitarb.).

C. DIE TODESURSACHEN, DEREN DEFINITION UND BEDEUTUNG

Nach COCCHI ist zwischen der Grundkrankheit bzw. der "mittelbaren Todesursache" und dem Terminalfaktor bzw. der "unmittelbaren Todesursache", also der Todesursache schlechthin, zu unterscheiden. Die terminale unmittelbare Todesursache ist dabei der ausgeprägteste pathologische Teilvorgang, der kurz vor dem Tode hinzutritt (COCCHI). Sie kann durch das Grundleiden selbst oder durch eine unabhängige Begleitkrankheit bzw. interkurrente Erkrankung ausgelöst oder gefördert werden.

Diese Einteilung gilt sowohl für nicht operierte Kranke als auch für ein operiertes Krankengut. Bei letzterem tritt jedoch - in unserem speziellen Falle krebskranker Verstorbener - an die Stelle des Krebsgrundleidens die Krebswiedererkrankung, im Falle Krebsgeheilten wird eine interkurrente Krankheit zum neuen Grundleiden. Bei den Nichtoperierten hingegen besteht die größte Wahrscheinlichkeit, daß zumeist der Krebs als Grundkrankheit auch unmittelbar zum Tode führt.

Die primäre Mortalität (Operationsmortalität) wird gewöhnlich in Anlehnung an amerikanische Autoren auf die Zahl von Patienten bezogen, die während der Operation oder innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach dem operativen Eingriff ad exitum kommt. Besser erscheint uns, wie CHURCHILL (1958) und WIKLUND (1951) zu verfahren. Diese fassen unter der primären Sterblichkeit alle diejenigen Kranken zusammen, welche im Anschluß an die Operation das Krankenhaus nicht mehr verlassen konnten.

Unter der sekundären Mortalität (oder der späteren Sterblichkeit) verstehen wir die Gesamtheit der Fälle von Kranken, die nach Verlassen der Klinik verstarben.

1. Die Todesursachen der primären Mortalität

Eine recht kritische Aufstellung der Todesursachen ihrer "hospital deaths" gaben GIBBON u. Mitarb. 1953 an. In einer ersten Gruppe faßten sie Fälle mit operativ-technischem oder behandlungsmäßigem Versagen ("errors in technic and management") zusammen, wie Blutung, Bronchialfistel, Herzluxation, Spannungspneumothorax, Luftembolie und Herzstillstand, sowie Transfusionszwischenfälle, Sekretverhaltung mit Pneumonie, zerebrale Anoxie. Diesen Todesursachen stellten sie in einer zweiten Gruppe die Fälle ohne ein technisches oder therapeutisches Versagen gegenüber, wie Embolien, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Milzruptur.

BARTHEL, GRÜNERT und LIMSUWAN, OCHSNER u. Mitarb. und viele andere Autoren ziehen eine mehr nach topographischen Gesichtspunkten gegliederte Einteilung der primären Todesursachen vor. Sie unterscheiden im allgemeinen kardiovaskuläre, pulmonale und nicht in eine der beiden Gruppen fallende, extrathorakale Todesursachen.

Im Einzelnen handelt es sich bei den primären Todesursachen stets um Terminalfaktoren. Das Grundleiden wäre hier durch einen Terminus wie "Zustand nach Lungenresektion" zu kennzeichnen.

Die topographische Gliederung wird auch von uns bevorzugt. Die im Schrifttum genannten Todesursachen des primär verstorbenen Krankengutes haben wir daher in kardiovaskuläre, pulmonale und extrathorakale unterteilt und gleichzeitig in diese Aufstellung unsere eigenen Ergebnisse eingesetzt (Tab. 6).

2. Todeszeitpunkt, Überlebensraten und Prognose

Todeszeitpunkt (Überlebensdauer der Verstorbenen).

Die Erfassung des Todeszeitpunktes der resezierten und verstorbenen Kranken dient der statistischen Errechnung der Überlebensraten des Gesamtkrankengutes. Gleichzeitig jedoch wird auch die Dauer des postoperativen Überlebens der Verstorbenen und damit gewöhnlich der zeitliche Ablauf der Krebsrezidiverkrankungen in diesem Krankengut charakterisiert.

Neben der Veranschaulichung des Absterbens durch graphische Darstellung in Form von Kurven oder mittels Säulen von Prozentsätzen oder Fallzahlen (Fig. 6) wird der durchschnittliche Todeszeitpunkt bzw. die durchschnittlich erreichte Überlebensdauer der Verstorbenen in Monaten angegeben.

Zweckmäßigerweise wird bei diesen Berechnungen und ebenso bei der Errechnung der Überlebensraten die Operationsmortalität vorher in Abzug gebracht (CHURCHILL u. Mitarb. 1958 und andere).

Überlebensraten (Gesamtkrankengut).

Zur Kennzeichnung der Leistungsfähigkeit der Resektionsbehandlung des Bronchuskrebses dienen neben der Angabe der Resektionsquoten und der Operationssterblichkeit vorzugsweise die Überlebensraten (LINDER). Ein "fünfjähriges krebsfreies Überleben" (K. H. BAUER) wird mit fraglicher Berechtigung meist als "Fünfjahresheilung" angesprochen. Diese fünfjährigen Überlebensraten des Gesamtkrankengutes der resezierten Patienten lassen sich unschwer aus den Überlebenszeiten

Tabelle 6

Todesursachen der primär Verstorbenen (36 Obduktionsfälle,
4 nicht sezierte Fälle).

Ergebnisse der Chirurg. Universitätsklinik der F.U.

a. kardiovaskuläre Todesursachen:

Herzstillstand in tabula	1
postoperatives Herz-Kreislaufversagen u. Kollaps	5
operative und postoperative Blutungen	6
intraoperative Luftembolie	1
Herzinfarkt	
Lungenarterienembolie	11
Herzluxation	1
Pericarditis	1
Vena cava Kompression	1
Schock nach Aortenabklemmung bei Tumoreinbruch	
	=====
	27

b. pulmonale Todesursachen:

Bronchialfistel mit Empyem (Stumpfsuffizienz)	3
Empyem und Pleuritis	1
Pneumonie (einschließlich chron. Pneumonie)	4
Pneumothorax	1
respiratorische Insuffizienz	
Blutaspiration	
Lungengangrän	2
Bronchiektasen	1
	=====
	12

c. extrathorakale Todesursachen:

Hirnödem	
Hirnembolie	
Panzytopenie	
Anästhesie-Unverträglichkeit	
Sepsis	
Metastasierung	
Hirnmetastasen	
blutendes Ulkus ventrikuli	1
Leberkoma	
Peritonitis	
	=====
	1

zusammen

40 Fälle

der Verstorbenen und der noch Lebenden zusammenstellen. Allerdings kann dazu nur ein Material von Patienten herangezogen werden, deren Operation schon länger als fünf Jahre zurück liegt. Die einfache Angabe des Prozentsatzes an Kranken, die die Fünfjahresgrenze lebend und krebsfrei überschreiten konnten, wird ergänzt durch die graphische Darstellung der von Jahr zu Jahr prozentual abnehmenden Zahl der Überlebenden (Fig. 7a). Eine Aufteilung des Krankengutes ist dabei gleichfalls möglich, so daß die Überlebenskurven der pneumonektomierten und der lobektomierten Kranken etwa einander gegenübergestellt werden können (Fig. 7b).

Verschiedene Autoren weisen zusätzlich auf die Aussagefähigkeit der zweijährigen Überlebenszeit hin (NEUHOF und RABIN, OCHSNER u. Mitarb. 1948). Das Überleben der ersten beiden postoperativen Jahre läßt in der Tat ein Erreichen auch der Fünfjahresgrenze wahrscheinlich werden, wie der geringe prozentuale Abfall der Überlebensraten zwischen dem zweiten und fünften Jahr beweist (Fig. 1).

Eine erweiterte kumulative graphische Darstellung bezieht auch die in den letzten Jahren operierten Kranken in die Berechnung der Raten für die vor der Fünfjahresgrenze liegenden Zeitabschnitte ein (Fig. 8). Sie erlaubt Schlüsse auf eine eventuelle Abweichung der Überlebensraten der in den letzten Jahren Operierten im Vergleich zu der Gruppe der fünf Jahre und länger zurückliegenden Operationen.

Eine kumulative halblogarithmische Absterbekurve endlich ermöglicht eine Extrapolation nach dem endgültigen Todeszeitpunkt der noch Lebenden und damit nach dem Tod aller Resezierten (Fig. 8a - erweitert nach LINDER 1959).

Prognose.

Die Prognose für die einer Resektionsbehandlung unterzogenen Bronchuskrebskranken ergibt sich aus den im Schrifttum mitgeteilten Ergebnissen, speziell den fünfjährigen Überlebensraten. Letztere werden meist in Bezug gesetzt zu der Art des Eingriffs und dem Typ und der Lokalisation des Krebses.

Die Abhängigkeit der Prognose von der Art des Eingriffs ist noch heute oft umstritten. Von vielen Chirurgen wird die Pneumonektomie als die einzige, genügend radikale Methode angesehen (GIBBON, GRAHAM, RIENHOFF, ZENKER u. Mitarb.). Doch treten zahlreiche andere für die gleichzeitige Berechtigung der Lobektomie ein (CHURCHILL, HEAD, ROBINSON u. Mitarb., SCHWAIGER).

Sicher stellt die Pneumonektomie für ausgedehntere Krebse den Eingriff mit der besseren Prognose dar, sofern der Patient mit einer gewissen Aussicht die Schwere des Eingriffs primär überlebt (Operationsmortalität!). Für die Kranken jedoch, die durch ihre ungenügende kardiorespiratorische Funktion im Hinblick auf die Pneumonektomie als inoperabel gelten müssen, bietet die Lobektomie den vielfach rettenden Ausweg. Für kleine, lokal begrenzte Krebse schließlich weist die Lobektomie die besten Chancen auf.

So ergeben sich für die unter der Operation zu treffende Entscheidung über die Ausweitung des Eingriffes, nach Berücksichtigung von Tumorausdehnung und Zelltyp sowie des Zustandes des Patienten, fest umschriebene Anwendungsbereiche von Pneumonektomie und Lobektomie. Die häufig besseren Fünfjahresergebnisse der Lobektomien werden darum durch die intraoperative Selektion des Krankengutes im Sinne der geringeren Tumorausbreitung zu erklären sein (LINDER und SCHÜTZ).

Die bewußt ausgeführte Palliativ-Resektion mit einem Zurücklassen von Tumoranteilen wird abgelehnt (SALZER und WURNIG) und ist nur gelegentlich als Notlösung bei erkannter Inoperabilität zu rechtfertigen. Dennoch sind auch Fälle von fünfjährigem Überleben in dieser Gruppe sowie bei Nichtoperierten und ausschließlich Thorakotomierten beschrieben worden (GIBBON u. Mitarb. 1957, THOMAS).

Die "erweiterten Resektionen" (Pneumonektomie und Lobektomie), bei denen zur Erzielung der Radikalität Teile benachbarter Organe mitentfernt werden müssen, werden heute als berechtigt anerkannt (LINDER, SALZER 1951, SELLORS, THOMAS). Die Ergebnisse weisen

jedoch eine Verbesserung der Prognose nur für die Fälle von langsam wachsenden, plattenepithelialen Krebsen mit histologisch geringer Aktivität auf und begrenzen so die Indikationsstellung (D.P. BOYD, CLAGETT, KIRKLIN u. Mitarb.).

Den für die Prognose ausschlaggebenden Faktor stellt nach Ansicht der meisten Autoren der histologische Zelltyp des Krebses dar. BIGNALL und MOON, BURFORD, CLELAND, COLLINS, KIRKLIN u. Mitarb., MASON, OBIDITSCH-MAYER und STRAHBERGER, OCHSNER u. Mitarb., OVERHOLT und BOUGAS, SALZER, SALZER und WURNIG). Neben der nicht unwichtigen Beeinflussung der Resektionsraten ist der Zelltyp direkt verantwortlich für die Überlebensraten. Die kleinzelligen Krebse weisen eine erheblich schlechtere Prognose auf als die undifferenzierten polymorphzelligen und die Adenokarzinome, und die besten Resultate wurden in der Gruppe der plattenepithelialen Tumoren erzielt (Fig. 3 und Tab. 7). In Konsequenz hinsichtlich der schlechten Ergebnisse bei den kleinzelligen Krebsen haben sich BRUNNER, SCHWAIGER, ZENKER u. Mitarb. und bei unserem Krankengut LINDER sowie JAGDSCHIAN dafür entschieden, Fälle mit präoperativ nachweisbaren regionären Lymphknotenmetastasen ohne Operationsversuch der Bestrahlungstherapie zuzuführen.

Verantwortlich für die angeführte schlechte Prognose einzelner Zelltypen ist deren Neigung zur frühzeitigen Metastasierung durch Gefäßeinbruch (vgl. S. 22). Der Gefäßeinbruch wird dabei unter den prognostischen Faktoren für wichtiger erachtet als z.B. der operative Lymphknotenstatus (COLLIER u. Mitarb. JOHNSON u. Mitarb.; AYLWIN, BALLANTYNE u. Mitarb., GAGNON und GELINAS-MACKAY, LANGSTON u. Mitarb.). Zwar läßt sich eine Tumordinvasion in kleineren Venenästen fast regelmäßig nachweisen, prognostischen Einfluß nimmt jedoch nur der Einbruch in größere Gefäßäste (HINSON und NOHL). Doch bedeutet dieser Nachweis allein nicht schon notwendigerweise ein jeweils verkürztes Überleben, da die körpereigenen Abwehrkräfte das

Schicksal der in den Blutstrom eingebrochenen Tumorzellen bestimmen (BALLANTYNE u. Mitarb., HAMPERL, SCHMÄHL).

Die Prognose hinsichtlich der Lokalisation des Krebses in den einzelnen Lungenlappen wird unterschiedlich beurteilt (BIGNALL und MOON, HANBURY, LINDER, OCHSNER). Unter Verwendung der Einteilung in periphere und zentrale Krebse ergibt sich die beste Prognose für asymptomatische, zufällig entdeckte periphere Karzinome (LINDER und JAGDSCHIAN, OVERHOLT u. Mitarb., RABIN und NEUHOF). Dann folgen aber die zentralen Tumoren mit einer besseren Prognose gegenüber den schon Symptome hervorrufenden, fortgeschrittenen peripheren Krebsen (GRAHAM, JAGDSCHIAN und HERINK, PHILLIPS u. Mitarb., SALZER und WURNIG, TUTTLE und WOMACK). Der letzteren größere Malignität erscheint aber nur vorgetäuscht, da sie gewöhnlich erst nach einer weitaus längeren stummen Phase viel später zur Operation gelangen (LINDER und JAGDSCHIAN, PHILLIPS u. Mitarb.).

Ein letzter, die Prognose beeinflussender Faktor findet sich in dem Krebsbefall der regionären Lymphknoten (operativer Lymphknotenstatus) (BIGNALL und MOON, CHURCHILL u. Mitarb., GIBBON u. Mitarb., LAUSTELA, OVERHOLT und BOUGAS, OVERHOLT und SCHMIDT, SALZER, SALZER und WURNIG, WURNIG). Dieser läßt sich in den anhängenden Lymphknoten des Resektionspräparates mikroskopisch nachweisen. Gewöhnlich liegt die schlechtere Prognose bei den Fällen mit einem positiven Nachweis der regionären Metastasierung. (Tab. 8). Wert zu legen ist dabei auf den mikroskopischen (!) Nachweis, denn bei bloßer Palpation von geschwollenen Lymphknoten wird eine Metastasierung öfter durch eine Lymphadenitis vorgetäuscht (BJÖRK, LAUSTELA, SALZER, SALZER und WURNIG).

OCHSNER u. Mitarb. gehen soweit, alle operierten Fälle mit Lymphknotenmetastasen außerhalb der Lungengrenzen, sowie alle mit Überschreiten letzterer durch Kontinuitätswachstum, nachträglich als "palliative Resektionen" aufzufassen. Einzig auf die Lunge beschränkte Fälle ohne regionäre Metastasen werden von ihnen als "curative Resektionen" bezeichnet.

Tabelle 7
Zelltyp und Prognose im Schrifttum

Autoren	Resek- tionen	5-Jahres-Heilungen in %			Adeno-Ca.
		plattenepithel.	undiff.	kleinzell.	
BIGNALL und MOON 1955	531	36		26	--
KIRKLIN u. Mitarb. 1955	184	42	30	9	54
TOFT 1955	144	24		0	1 Fall (von 2)
CLELAND 1958	210	42		22	39
SALZER 1958	539	33,5	24,8	9,1	--
COLLINS 1958	107	27	5	0	11
MASON 1959	?	25		16	28

Tabelle 8
Fünfjahres-Ergebnisse der Fälle mit und ohne
regionären Lymphknotenbefall

Autoren		Fälle mit regionären Lymphknotenbefall	Fälle ohne
BIGNALL u. MOON	1955	11 %	48 %
WURNIG	1954	18 %	35 %
OVERHOLT u. BOUGAS	1956	12 % (einschl. kontin. Tumorausdehnung)	36 %
GIBBON u. Mitarb.	1957	9 % "	35 %
LAUSTELA	1958	13 %	23 %

3. Die Todesursachen der sekundären Mortalität

Im Falle der operierten und später verstorbenen Krebskranken ist es meist nicht möglich, die eigentliche Todesursache (den Terminalfaktor) von dem Grundleiden zu trennen. Beide sind wegen der fast immer bestehenden Rezidivierung der Krebskrankheit eng miteinander verbunden. Aus praktischen Gründen können wir jedoch zwei Gruppen von Todesursachen unterscheiden (in Anlehnung an COCCHI):

- a.) Die Todesursache beschleunigte den letalen Ausgang bei bestehendem Karzinom (hier: Rezidiv oder Metastasen) und wurde durch den Krebs selbst erst ausgelöst, sie stellt also nur einen Terminalfaktor dar.
- b.) Die Todesursache steht nicht in direktem Zusammenhang mit dem Krebsleiden. Sie trat unabhängig von diesem ein bei Krebswiedererkrankten und auch bei Geheilten. Es handelt sich daher eigentlich um ein neues Grundleiden bzw. um eine Begleitkrankheit mit eigenem Terminalfaktor. Beim Ausbleiben dieser Todesursache wären die Rezidivkranken allerdings doch mit der Zeit am Krebs gestorben.

Rezidive.

Das Rezidivwachstum operierter Lungenkrebse entspricht dem Kontinuitätswachstum der nicht chirurgisch behandelten Fälle. Dennoch ist es notwendig, zwei verschiedene Rezidivformen voneinander streng zu scheiden.

Das "lokale" Bronchusstumpfrezidiv geht aus Tumorresten am Resektionsstumpf hervor und spricht für eine Resektion im nicht einwandfrei gesunden Bronchusgewebe. Die Rezidiventstehung wird letztlich durch die intrabronchiale Ausbreitung des Lungenkrebses verschuldet, wobei die am weitesten vorgeschobenen Zellen mit bloßem Auge nicht erfaßt und daher nicht ausgerottet werden konnten (HAMPERL).

KOCH beschrieb diese intrabronchiale Krebsausbreitung als intramuköse Lymphgefäßkarzinose, die er regelmäßig in erheblicher Entfernung proximal der mit bloßem Auge erkennbaren Geschwulstgrenzen antraf. Ebenso berichteten LANGE-CORDES und PRÁŠIL über eine derartige intrabronchiale Geschwulstausbreitung in 40 und 57 % der Resektionsfälle.

Das "regionäre" metastatische Rezidiv geht aus metastatisch befallenen Lymphknoten hervor, ist also ein Lymphknotenrezidiv. Es verhält sich im weiteren Wachstum wie ein echter, sich lokal ausbreitender Rezidivtumor. Sein Vorkommen spricht für ein Zurückbleiben von makroskopisch nicht erkennbaren Lymphknotenmetastasen unter der Operation. Beweisend in morphologischer Hinsicht ist der Sektionsbefund mit einem proximal der Resektionsstelle am Bronchus entwickelten Rezidivknoten.

Beide Rezidivformen führen durch Einbruch in die Bronchien der restlichen Lungenlappen zur Stenosierung und respiratorischen Insuffizienz, zu Ösophaguskompression, zu Gefäßarrosion mit Hämoptysen und zu Ummauerung und Kompression der Vena cava. Hierdurch kommen die Kranken direkt oder in Verbindung mit Begleitkrankheiten ad exitum.

Metastasierung.

Es gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für nicht operierte Krebsfälle. Neben solitären tödlich wirkenden Metastasen, wie z. B. Hirnmetastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen, handelt es sich meist um eine ausgedehnte allgemeine Metastasierung im gesamten Organismus. Diese bedingt in der Regel eine Krebskachexie. Letztere führt direkt über Intoxikation des Organismus mit Stoffwechselprodukten des Tumors (HAMPERL) bzw. durch Eiweißabbau und -zerfall (Tumor als Eiweißfalle - LETTERER) oder indirekt über eine erhöhte Disposition zu interkurrenten Erkrankungen zum Tode.

Nicht ausdrücklich betont werden muß die Möglichkeit der Kombination von Rezidiv und Metastasierung.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Manifestation von Rezidiven und Metastasen beschrieben NEUHOF und AUFSES zwei charakteristische Gipfelbildungen der sekundären Mortalität im ersten und zweiten Halbjahr post operationem. AYLWIN bestätigt diesen Befund und erklärt den Gipfel im ersten Halbjahr durch vaskuläre Tumorausbreitung, denjenigen im zweiten Halbjahr durch lymphogene Expansion. Das Einsetzen der eigentlichen Rezidivsterblichkeit fällt erst in die späteren postoperativen Jahre, wird jedoch oft durch das gleichzeitige Vorliegen von Metastasen verdeckt.

Begleitkrankheiten.

Als Begleitkrankheiten wären 1.) pulmonale, 2.) kardiovaskuläre und 3.) extrathorakal bedingte Komplikationen zu nennen. Pulmonale Komplikationen können durch eine chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, Lungengangrän, durch ein Emphysem oder durch Bronchiektasen und Empyeme hervorgerufen werden. Kardiovaskuläre Komplikationen treten auf als einfaches Herz- und Kreislaufversagen mit und ohne Lungenödem oder in Verbindung mit Coronarsklerose, Herzinfarkten, Cor pulmonale chronicum und Lungenarterienembolien. Schließlich sind noch verschiedene seltenere extrathorakale Begleitkrankheiten wie Pyelonephritiden, Apoplexien, Tuberkulosen, Leberdystrophien und Lebercirrhosen, Amyloidosen und Agranulozytosen aufzuführen, ohne damit Vollständigkeit anzustreben.

Endlich wäre noch die Frage nach der Bedeutung kardiopulmonaler Folgezustände der Lungenresektion, wie insbesondere des Emphysems und des chronischen Cor pulmonale, für die Todesursache zu stellen. Nach Lungenresektionen, und zwar in Sonderheit nach Pneumonektomie, entwickelt sich gewöhnlich in den verbleibenden Lungenanteilen eine kompensatorische Überblähung. Sie führt mit der Zeit und in Verbindung mit chronischen Bronchitiden zur Ausbildung eines substantiellen Emphysems und zur Entwicklung eines chronischen Cor pulmonale. Letzteres kann ohne entsprechende Behandlung durch Rechtsherzinsuffizienz zum Tode führen. Neuerdings wird diesen Vorgängen durch das

Anlegen eines Substitutionspneumothorax nach Pneumonektomie entgegen-
gewirkt. Unser Obduktionsmaterial umfaßt erst 19 Fälle mit einer konse-
quent und über längere Zeit durchgeführten Pneumothoraxbehandlung, von
denen 4 ein stärkeres Emphysem aufwiesen. Bei den übrigen Fällen von
Pneumonektomie mit einem Serofibrothorax wurde praktisch regelmäßig
ein vikariierendes Emphysem nachgewiesen.

Auf die tatsächliche Bedeutung der postoperativen Emphysementste-
hung und des chronischen Cor pulmonale für die Todesursache können wir
nicht eingehen. Drei Punkte standen einer Beurteilung entgegen:

1. Eine bei dem Alter des Krankengutes unerläßliche Berücksichtigung
des präoperativen Lungengewebszustandes (genuines Altersemphysem
im Resektionspräparat) war nicht möglich.
2. Eine verwertbare gradmä-
ßige Beschreibung des Emphysems im Sektionsbericht lag nicht vor.
3. Die klinische Beobachtung der später Verstorbenen war oft zu kurz,
um die Entwicklung des kompensatorischen Emphysems und seine Aus-
wirkung auf die kardiorespiratorische Funktion diagnostisch zu erfassen. -
Eine klinische Prüfung dieses Fragenkomplexes wurde erst kürzlich
durch JAGDSCHIAN an entsprechenden Pneumonektomiefällen vorgenom-
men, auf dessen Arbeit wir hier verweisen möchten (Habilitationss-
chrift 1961).

Die primär verstorbenen Fälle (Operationsmortalität)

Pkt	= Pneumonektomie	E	= erweiterte Res.	R	= radikale Res.	Pall.	= palliative Res.
Lob	= Lobektomie	OL	= Oberlappen	UL	= Unterlappen	ML	= Mittellappen
Blob	= Biobektomie	s	= zentraler Sitz	p	= peripherer Sitz	Pan	= Ausbrechertyp
I.t.	= in tabula	HBr	= Hauptbronchus	StBr	= Stammbronchus		
		nVP	= nicht verhorntes	vVP	= verhorntes Plattenepithel		

III.

ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN UND BESPRECHUNG AN HAND DES SCHRIFTTUMS

A. DIE OPERATIONS-MORTALITÄT

Wie bereits erwähnt, verstarben 40 unserer 263 in den Jahren 1952 bis 1959 operierten Bronchuskrebs-Kranken in zeitlichem oder causalem Zusammenhang mit der Resektionsbehandlung (39 Männer, eine Frau). Dies entspricht prozentual einer Operationsmortalität von 15,2 Prozent. Im Hinblick auf die Definition der primären Mortalität sei hinzugefügt, daß sich auch in unserem Krankengut drei Fälle befanden, die am 72., 59. und 45. postoperativen Tag verstarben, ohne vorher die Klinik verlassen zu haben. Die Todesursachen waren zweimal eine Bronchusstumpfsuffizienz mit Empyem und Pneumonie und einmal eine Lungenembolie, die nach einer Rethorakotomie wegen Ösophagusperforation eintrat. (Tabelle 9).

Für die einzelnen Jahrgänge bewegte sich die primäre Mortalität zwischen den Grenzen von 5,9 % und 22,2 %. Die primäre Sterblichkeit der Pneumonektomien lag mit 18,7 % deutlich höher als die der Lobektomiefälle mit 7,4 %. Diese Differenz ist auch statistisch mit größter Wahrscheinlichkeit signifikant, da der Quotient $t = 2,74$. Die Operationsmortalität unter den Thorakotomie-Fällen betrug vergleichsweise 14,2 %. (Tabelle 10.)

Die Übereinstimmung mit den Mortalitätsraten anderer Kliniken erbringen Angaben, die zwischen 10 und 20 Prozent schwanken. Auffällige Abweichungen bis zu Werten wie 8 und 29 Prozent müssen durch die teils engere, teils wesentlich weitere Stellung der Operationsindikation erklärt werden. (Tabelle 1). Entsprechend dem weit mehr belastenden Eingriff einer Pneumonektomie geben auch andere Autoren wie POULSON (1957) und SALZER (1958) hier die höheren Mortalitätsraten mit 9,4 % bzw. 18,6 % an. Für die Lobektomien nennen sie dagegen Werte von 3,9 % bzw. 11 %.

Tabelle 10
Operationsmortalität in den Jahren 1952-1959

<u>Resektionen</u>		<u>Mortalität</u>		<u>Thorakotomien</u>	<u>Mortalität</u>
		Fälle	Prozent	gesamt	Fälle
1952	18	4	•	6	0
1953	14	3	•	12	3
1954	34	2	(5,9%)	12	2
1955	27	6	(22,2%)	13	2
1956	26	5	(19,2%)	14	2
1957	39	4	(10,2%)	12	3
1958	59	8	13,6%	19	1
1959	46	8	(17,4%)	18	3
1952-59	263	40	15,2%	106	15 = 14,2 %
=====					

Operationsmortalität bei Pneumonektomien
und bei Lobektomien:

	<u>operiert</u>	<u>Mortalität</u>	
Pneumonektomien	177	33 = 18,7 %	t = 2,74
Lobektomien	81	6 = 7,4 %	
=====			

Bei den in unserem Krankengut enthaltenen Thorakotomiefällen handelt es sich um weiter fortgeschrittene Stadien örtlichen Krebswachstums. Hier ist mit einer Aufhebung der Grenze zwischen eigentlicher Operationsmortalität und der bereits einsetzenden Krebssterblichkeit zu rechnen. Daher liegt der von uns genannte Prozentsatz noch über der primären Mortalität der Lobektomien.

Die Altersaufschlüsselung der primär Verstorbenen zeigt einen Gipfel in der Gruppe von 56 bis 60 Jahren (Fig. 9). Er entspricht dem Gipfel in der Altersverteilung aller Resezierten (LINDER), wie auch dem des Obduktionsgutes an nicht operierten Bronchuskrebsen (DÜBEN). Erwähnen möchten wir, daß von drei Kranken im Alter von über 70 Jahren keiner primär postoperativ ad exitum kam, was allerdings der statistisch erwarteten Wahrscheinlichkeit entspricht.

Die Art des Resektionsverfahrens.

Unter den 29 "erweiterten" Resektionen des gesamten Krankengutes befinden sich 7 primär verstorbene "erweiterte" Pneumonektomiefälle. Bei ihnen wurde die zusätzliche Resektion von Teilen des Pericards (4x), des N. phrenicus (3x), der Brustwand (2x) und von Aortenadventitia, Vorhofwand, Ösophagusmuskulatur, N. vagus und recurrens notwendig. Weiterhin verstarben von den unter intrapericardialer Gefäßligatur nach Pericarderöffnung und mit en bloc Entfernung der mediastinalen Lymphknoten ausgeführten "radikalen" Pneumonektomien sechs primär postoperativ (Tab. 11).

Von 11 als palliativ betrachteten Operationen entfielen drei auf primär verstorbene Kranke. Eine Teilresektion des Tumors zur Behebung der Kompressionerscheinungen konnte nicht als Pneumonektomie ausgedehnt werden, da die vom Krebs durchwachsene Vena cava superior völlig verschlossen bleiben mußte (Pat. A. St., Kr. Blatt 10 953/54 - Operation am 31. 3. 1955). Zwei weitere Pneumonektomien mußten ebenfalls als palliativ aufgefaßt werden, da wegen des schlechten Zustandes der Patienten der Eingriff nicht radikal genug durchgeführt werden konnte.

Tabelle 11
Chirurgische Behandlung der primär Verstorbenen

Art des Eingriffs	einfache Resektionen	erweiterte R.	Rad. R.	Pall. R.	Rethor.	ge- samt
Pneumonektomien	14	7	5	2	5	33
Lobektomien (Bilob.)	4	-	1	-	1	6
Tumor-Teilresektion	-	-	-	1	-	1
Resektionen	18	7	6	3	6	40

Tabelle 12
Anatomische Lokalisation des Krebses

Lokalisation	primär Verstorbene	sekundär Verstorbene	zusammen	%
zentrale Krebse	28 Fälle	76 Fälle	104 Fälle	59,7
periphere Krebse	7 "	40 "	47 "	27,1
Ausbrecherwachstum	2 "	8 "	10 "	5,75
keine sichere Angabe	3 "	10 "	13 "	7,45
gesamte Verstorbene	40 Fälle	134 Fälle	174 Fälle	100,0

Unter den 40 primär Verstorbenen wurde in 6 Fällen eine Rethorakotomie erforderlich:

- 1 x wegen Herzstillstandes,
- 1 x wegen eines Spannungspneumothorax mit Herzstillstand,
- 1 x wegen einer postoperativen Nachblutung durch Nahtinsuffizienz,
- 1 x wegen Atelektase und Abscedierung des Restlappens 25 Tage nach der Lobektomie,
- 1 x wegen einer Herzluxation (Herniation),
- 1 x wegen einer Ösophagusperforation 42 Tage nach einer Pneumonektomie.

Von diesen Patienten überlebten nur zwei die Rethorakotomie kürzere Zeit. Ein Kranker mit Nachblutung starb 19 Tage später an einer neuerlichen Blutung. Der Patient mit Ösophagusperforation erlag, wie eingangs schon angeführt, drei Tage nach der Thorakotomie einer Lungenembolie.

Die Lokalisation des Krebses.

Es kann vorausgesetzt werden, daß die Lokalisation für die primäre Mortalität nicht von entscheidender Bedeutung ist. Dennoch soll hier auf die Lage der Geschwülste entsprechend der genannten Einteilung kurz eingegangen sein. In 28 Fällen war der Krebs zentral am Haupt-, Lappen- oder Segmentbronchus lokalisiert. Siebenmal breitete sich der Tumor von einem der kleineren Subsegmentbronchien her als peripheres Karzinom aus. Zweimal kam es peripher durch ein sog. PANCOAST-Wachstum zu einer Infiltration der Brustwand; in drei Fällen ließ sich der Ausgang des Krebses auf Grund des ausgedehnten Wachstums nicht sicher ermitteln (Tab. 12).

Unter den hier besprochenen primär Verstorbenen fand sich in 27 Fällen ein Tumorsitz im rechten Lungenflügel, der sich damit dem in 13 Fällen betroffenen linken bevorzugt erwies. Auch zeigte sich bei 20 Kranken eine Krebslokalisation in den Oberlappen, die somit häufiger als Ausgangsort in Erscheinung traten als die Unterlappen bei den 14 weiteren Fällen. Hinsichtlich der Metastasierung ergab die Obduktion von 34 der primär Verstorbenen ein aufschlußreiches Ergebnis. In 10 Fällen konnten

Tumorabsiedelungen nachgewiesen werden. Es handelte sich bei 5 der Obduzierten um eine rein lymphogene Metastasierung (2 x paratracheale Lymphknoten, je einmal Bifurkations-, mediastinale und Halslymphknoten), und in 2 Fällen um eine rein hämatogene Aussaat (2 x Nebennieren-, einmal Nierenmetastasen). Bei 3 Obduktionsfällen endlich fand sich ein Zusammentreffen beider Absiedlungsformen (2 x mediastinale, 1 x Hiluslymphknoten; Fernmetastasen in Leber, Milz, Wirbelsäule und Becken.). - Bei 4 Kranken war die Sektion verweigert, zwei weitere palliativ Operierte mit zurückbelassenen Tumoranteilen blieben unberücksichtigt.

Derartige Metastasenfunde bei der Obduktion primär verstorbener Operierter werden auch im Schrifttum als okkulte, schon unter der Operation vorhandene Metastasen des Bronchuskrebses aufgefaßt. WENZL, DENCK und WURNIG konnten sie in 22 Prozent ihres postoperativ verstorbenen Krankengutes von 97 Fällen beobachten. Während die Zweckmäßigkeit ausgedehnter regionärer Lymphknotenentfernung durch den Nachweis einzig lymphogener, okkulten Metastasen noch unterstrichen wird, kann der Nachweis okkulten Fernmetastasen ausschließlich das Zuspätkommen der operativen Therapie dokumentieren.

Der Zelltyp der primär verstorbenen Bronchuskrebsfälle interessiert wiederum besonders im Hinblick auf die Funde an Metastasen. Bei den oben beschriebenen 34 Fällen handelte es sich um 20 Plattenepithelkrebse ohne Zeichen der Verhornung (6 x Metastasen), 5 verhornte Plattenepithelkrebse (metastasenfrei), 3 kleinzellige (3 x Metastasen), 3 undifferenzierte (1 x Metastasen), sowie um ein Adenokarzinom, ein mischzelliges kleinzellig-plattenepitheliales und ein Karzinom mit fehlender histologischer Diagnose (alle metastasenfrei !). Die Metastasierungsneigung entspricht damit dem auch sonst beobachteten Ausmaße.

In Korrelation mit dem operativen Lymphknotenstatus (Resektionspräparat) ergibt sich, daß von 8 Obduzierten mit nachgewiesenen regionären Lymphknotenmetastasen (4 x nicht verhorntes Platten-

epithelkarzinom, 1 x undifferenziertes, 1 x kleinzelliges Karzinom, 1 x gemischt kleinzellig-plattenepithelialer Krebs) sieben schon unter der Operation regionäre Absiedelungen aufzuweisen hatten. Nur einer der Obduzierten hatte einen negativen operativen Lymphknotenstatus geboten. Diese Tatsache bedeutet, daß in 11 Fällen von 18 Operierten mit einem positiven Lymphknotenbefund eine radikale Lymphknotenentfernung stattgefunden hatte. Andererseits hatte aber doch einer von 15 makroskopisch und histologisch absiedlungsfreien Fällen unter den Obduktion regionäre Metastasen gezeigt. Ein Operierter mit unbekanntem Lymphknotenstatus schließlich war bei der Sektion frei sowohl von regionären als von hämatogenen Metastasen.

Die Aufschlüsselung der Fernmetastasenfälle nach dem Zelltyp des Krebses ergab 3 x ein Plattenepithelkarzinom ohne Verhornung, 1 x einen kleinzelligen Krebs sowie 1 x ein gemischt kleinzellig-plattenepitheliales Karzinom. Die Fälle mit Kombination von regionären und Fernmetastasen sind hier, wie schon oben, eingeschlossen.

Die Todesursachen unserer primär verstorbenen Kranken wurden bereits in der Tab. 6 dargestellt. An kardiovaskulären Komplikationen verstarben bezeichnenderweise 27 Patienten, sowie einer an einer extrathorakalen und schließlich 12 an pulmonalen Todesursachen. Während es sich bei den Pneumonektomiefällen vorzugsweise um die genannten kardiovaskulären Todesursachen handelt, läßt sich feststellen, daß unter den Lobektomien weder Herzkreislaufversagen und Kollaps noch Lungenembolien als Todesursachen anzutreffen sind (Tab. 9). Die extrathorakale Todesursache war eine tödliche Ulkusblutung, die in dieser Form als Exacerbation durch Stressreaktion nach ausgedehnten thoraxchirurgischen Eingriffen häufiger beobachtet wird.

B. DER TODESZEITPUNKT DER SPÄTERVERSTORBENEN UND DIE FÜNFJAHRES-ERGEBNISSE

Der Todeszeitpunkt.

In einer graphischen Darstellung hatten wir bereits den Todeszeitpunkt unserer operierten Bronchuskrebs-Kranken wiedergegeben (Fig. 6). Daraus ist ersichtlich, daß der größere Teil der Verstorbenen innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre ad exitum kam. Es handelt sich dabei um 88 % der Verstorbenen (153 von 174 Verstorbenen) oder um 58 % aller Operierten.

Bei der Errechnung eines Durchschnittswertes für den Todeszeitpunkt der verstorbenen Operierten ergab sich in unserem Falle, nach Abzug der Operationsmortalität und unter Zugrundelegung lediglich des Krankengutes, für welches der Zeitpunkt der Operation bereits mehr als 5 Jahre zurücklag (1952-1955), eine Überlebenszeit von 17,5 Monaten. Die entsprechenden Werte für Pneumonektomie- und Lobektomie-Fälle wurden mit 17,1 und 21,7 Monaten ermittelt. Die Differenz der beiden Gruppen war statistisch - wegen der kleinen Anzahl der verstorbenen Lobektomie-Fälle - jedoch nicht als signifikant zu sichern, da sie kleiner war als ihre "mittlere Abweichung" und der Quotient $t = 0,7$. Diese Angabe scheint im Gegensatz zu den unterschiedlichen Überlebensraten beider Gruppen zu stehen, auf die wir anschließend eingehen werden. Hier sei jedoch betont, daß man die durchschnittliche Überlebenszeit aller Verstorbenen nicht vergleichen kann mit dem Prozentsatz bzw. dem Anteil der lebenden Operierten, der als Gruppe mit durchweg gleicher Überlebenszeit von 5 Jahren erfaßt wird. - Die bisher längste Überlebenszeit bei einer Pneumonektomie war 63 Monate, die längste für eine Lobektomie betrug 50 Monate. In ersterem Falle handelt es sich um einen Patienten, der als einziger der Verstorbenen die Fünf-Jahres-Grenze überschritt und an einem chronischen fistelnden Empyem verstarb. Es bestand kein sicherer Anhalt für ein Krebsrezidiv oder eine Metastasierung, eine Obduktion erfolgte nicht (Pat. H. G., Kr. Hatt 3650/54 - Operation am 10.8.54).

Während OVERHOLT und SCHMIDT 1949 nur 9 - 11 Monate für die Krebse mit und ohne Überschreitung der Lungengrenzen nennen konnten, gibt MEADE 1958, ebenso nach Abzug der primären Mortalität,

eine mittlere durchschnittliche Überlebenszeit von 20 Monaten an (73 Fälle, längste Überlebenszeit eines Verstorbenen 96 Monate). Dieser Wert liegt deutlich über dem unserer eigenen Ergebnisse, und läßt sich eventuell nur durch die stark unterschiedliche Zusammensetzung des Krankengutes erklären.

Die Mortalität unserer Pneumonektomie-Fälle weist eine geringfügige Gipfelbildung im ersten postoperativen Halbjahr auf, dies auch nach Ausschluß der Operationsmortalität. Die Lobektomien zeigen eine ähnliche Gipfelbildung erst im zweiten Halbjahr und im zweiten Jahr nach dem Eingriff. Diese minimale Verschiebung gegenüber den Pneumonektomien ist jedoch am Ende des zweiten Jahres ausgeglichen, entsprechend den angeführten gleichen Durchschnittswerten des Todeszeitpunktes (Tab. 13). Auf die Deutung solcher Gipfelbildungen durch AYLWIN sowie NEUHOF und AUFSES als Manifestation der Metastasierung ist schon hingewiesen worden.

Der Zeitpunkt des Todes bei den Kranken mit einem zentral und peripher entwickelten Bronchuskrebs ließ auf erste Sicht keinen Unterschied erkennen. Unter allen sekundär Verstorbenen kamen z. B. bis zum Ende des zweiten postoperativen Jahres von den zentralen Krebsen 83 % und von den peripheren Geschwülsten 89 % ad exitum. Die Karzinome mit einem Ausbrecherwachstum (Pancoast-Syndrom), die zu den weiter fortgeschrittenen peripheren Tumoren gerechnet werden müssen, führten sämtlich bis zum Ende des zweiten Jahres zum Tode. Die häufig beschriebene schlechtere Prognose der peripheren Geschwülste (GRAHAM, SALZER und WURNIG, TUTTLE und WOMACK) weist scheinbar auf deren größere Malignität hin, läßt sich aber tatsächlich auf ihre spätere Entdeckung und Operation zurückführen (JAGDSCHIAN und HERINK, PHILLIPS u. Mitarb.).

Tabelle 13

Todeszeitpunkt von Pneumonektomie- und Lobektomie-Fällen
(sekundär Verstorbene)

Operation	verstorben im postoperativen Jahr							zusam- men
	1/2.	2/2.	2.	3.	4.	5.	6.	
Pneumonektomien	33	21	21	9	4	2	1	91
Lobektomien und Bilobektomien	7	17	11	2	2	1	-	40
Segmentresektionen	1	-	-	-	-	-	-	1
Tumor-Teilresektion	1	1	-	-	-	-	-	2
gesamte sek. Verstorbene	42	39	32	11	6	3	1	134

Tabelle 14

Chirurgische Behandlung der sekundär Verstorbenen

Art des Eingriffs	Resektionen				gesamte
	einfache	erweiterte	radikale	palliative	
Pneumonektomien	62	13	13	3	91
Lobektomien und Bilobektomien	36	2	-	2	40
Segmentresektion	-	-	-	1	1
Tumor-Teilresektion	-	(2)	-	2	2
Gesamte Resektionen	98	15	13	8	134

Der Einfluß des Zelltyps auf den Todeszeitpunkt war insofern bemerkenswert, als unter den Verstorbenen sämtliche Kranken mit einem kleinzelligen (9 Fälle) und undifferenzierten Krebs (12 Fälle) innerhalb der ersten zwei Jahre ad exitum kamen. Unter den verstorbenen plattenepithelialen Krebsfällen jedoch konnte ein Sechstel die Zwei-Jahres-Grenze überschreiten (17, 2 % ; 17 von 99 Fällen). Von den 9 Fällen von Adenocarcinom (einschl. Alveolarzell-Krebsen) verstarben 6 bis zum Ende des zweiten, einer im dritten und schließlich zwei im fünften postoperativen Jahr. Entsprechend den im Schrifttum niedergelegten Angaben lassen unsere Ergebnisse auch hier die schlechtere Prognose des kleinzelligen und undifferenzierten Zelltyps deutlich werden, wofür in erster Linie die frühzeitige Metastasierungsneigung anzuschuldigen ist (BALLANTYNE u. Mitarb., COLLIER u. Mitarb., KAHLAU, und andere). Eine Ausnahme stellen in unserem Krankengut scheinbar die Adenokarzinome dar, doch ist deren Zahl zu klein für eine verbindliche Bewertung.

Der operative Lymphknotenstatus blieb praktisch ohne Einfluß auf den Todeszeitpunkt der Verstorbenen. Von 61 verstorbenen Resezierten mit regionären Metastasen unter der Operation kamen bis Ende des zweiten Jahres 87 % ad exitum (53 Fälle), während von 71 Kranken ohne positiven Lymphknotenbefund 82 % (58 Fälle) im gleichen Zeitraum verstarben. Doch fand sich hier, ähnlich wie für die Resektionsverfahren beschrieben, innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre eine Verschiebung insofern, als sich für die Fälle mit regionären Absiedlungen ein Maximum im ersten Halbjahr ergibt. Für die Gruppe ohne metastatischen Lymphknotenbefall hingegen findet sich eine Häufung der Todeszeitpunkte im zweiten postoperativen Halbjahr sowie im zweiten Jahr nach dem Eingriff. Doch scheint diese Differenz von da an ausgeglichen zu sein. Erklären möchten wir diese recht unerwartete Tatsache durch die annähernd gleiche Beteiligung der verschiedenen Zelltypen an beiden Gruppen von Resezierten; bei den verstorbenen Operierten mit positivem Lymphknotenstatus handelte es sich 40 x um plattenepitheliale, 9 x um undifferenzierte, 4 x um kleinzellige, 6 x um Adenokarzinome und 2 x um einen gemischt-

zelligen Krebs. Bei den Resezierten ohne regionäre Metastasen andererseits lagen 57 x Plattenepithel-, 5 x undifferenzierte, 5 x kleinzellige, 2 x drüsige und 2 x mischzellige Krebse vor. (Für einen Fall von Plattenepithelkrebs und einen von Adenokarzinom war der Lymphknotenbefund unbekannt). Durch die oben angeführten Ergebnisse wird einmal mehr hervorgehoben, daß die Bedeutung des Zelltyps für Todeszeitpunkt und Prognose gegenüber dem Einfluß des Lymphknotenbefalls in den Vordergrund rückt, wie schon COLLIER u. Mitarb. betonten.

Die Überlebensraten.

Dem Todeszeitpunkt und der durchschnittlichen Überlebensdauer der Verstorbenen müssen wir nun die Überlebensraten unseres Krankengutes konfrontieren. Von besonderem Interesse ist dabei bekanntlich der Prozentsatz an Operierten, der ein fünfjähriges Überleben vom Zeitpunkt des Eingriffs an aufweisen kann, gleichgültig ob es sich um heute noch lebende oder um bereits verstorbene Kranke handelt. Die Ermittlung der Fünf-Jahres-Ergebnisse erforderte die Betrachtung des Anteils unseres Krankengutes, der während der mehr als fünf Jahre zurückliegenden Zeitspanne von 1952 bis 1955 einer chirurgischen Behandlung unterzogen wurde. Es handelt sich dabei um 93 Resektionsfälle, oder besser, nach Abzug der Operationsmortalität von 16,1 %, um 78 Operierte (61 Pneumonektomien, 16 Lobektomien, 1 Segmentresektion). Von diesen Kranken, welche die primäre postoperative Phase überlebten, verstarben 57 Patienten sekundär (= 61,3 % aller 93 Resezierten), einer von ihnen jedoch erst im sechsten Jahr. Somit lebten jenseits der Fünf-Jahres-Grenze noch 22 der Kranken. Unter Ausschluß der primären Mortalität errechnet sich daher die Fünf-Jahres-Rate für das beschriebene Krankengut zu 28,2 %, bei Einschluß der primär Verstorbenen erhalten wir eine Rate von 23,7 %.

Dieses Ergebnis unseres eigenen Krankengutes veranschaulicht gut die Tatsache, daß heute für ein Viertel bis ein Drittel der resezierten Lungenkrebskranken eine Chance der "Fünf-Jahres-Heilung" besteht,

wenn sie den Eingriff der Resektion selbst erst einmal überstanden haben. Hinzugefügt sei noch die Zwei-Jahres-Rate für das gleiche Krankengut, die sich zu 43,6 % errechnet. Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin volle Übereinstimmung mit jenen in den letzten Jahren bekannt gewordenen anderer Kliniken (Tab. 1).

Eine graphische Darstellung der Überlebensraten in ihrem Jahr für Jahr abfallenden Verlauf demonstriert diese Verhältnisse kurvenmäßig (Fig. 7a). Gesondert wurden gleichzeitig die Überlebenskurven für Pneumonektomien und Lobektomien erstellt (Fig. 7b). Den weitaus stärkeren Abfall zeigt die Kurve der Pneumonektomie-Fälle mit einer Fünf-Jahres-Quote von 24,6 % (15 Überlebende), während die Rate der Lobektomien 43,7 % betrug (7 Überlebende). Vom statistischen Standpunkt aus ist in letzterem Falle die Prozentangabe trotz Signifikanz der Differenz wegen der geringen Anzahl von 16 Fällen nicht völlig vertretbar, doch ist deren Errechnung im chirurgischen Schrifttum durchaus üblich, und daher sei sie im Interesse der Veranschaulichung und Verständigung hier so wiedergegeben. - Ganz entsprechende Angaben nennt das Schrifttum, wobei die Raten für Pneumonektomien zwischen 20 und 30 %, die für Lobektomien zwischen 25 und 45 % schwanken (BIGNALL und MOON, CHURCHILL und viele andere). Verantwortlich für die besseren Ergebnisse der Lobektomie ist nach LINDER und SCHÜTZ, wie bereits erwähnt, die Selektion des Krankengutes unter der Operation im Sinne der geringeren Geschwulstausbreitung.

Hinsichtlich der Lokalisation des Krebses entstand der Eindruck, daß die Überlebensraten der zentralen Geschwülste bessere seien: von 50 zentral entwickelten Fällen überlebten 15 Kranke die Fünf-Jahres-Grenze (30,0 %), in der Gruppe der peripheren Krebse überlebten nur zwei der 18 Reserzierten (11,1 %). Doch konnten 10 Fälle mit wegen der Ausdehnung der Geschwulst ungesicherter Lokalisation nicht berücksichtigt werden, so daß der gewonnene Eindruck und gezogene Konsequenzen in Frage gestellt sind. Es sei hier nochmals auf die Abhängigkeit der Prognose der peripheren Krebse von einer Frühdiagnose hingewiesen.

Unter Aufteilung des Zelltyps ergaben sich folgende Fünf-Jahres-Ergebnisse: In der Gruppe von 50 plattenepithelialen Krebsen überlebten 10 Kranke = 20,0 %. Unter 13 Fällen mit einem undifferenzierten Tumor erreichten 8 die Fünf-Jahres-Grenze, während von 6 kleinzelligen Krebsfällen nur einer überlebte. Bei fünf Adenokarzinomen fand sich nur ein die Fünf-Jahres-Grenze Überlebender. (Zwei Kranke mit kleinzellig-plattenepithelalem Krebs überlebten 62 und 6 Monate, ein weiterer mit drüsig-plattenepithelalem Karzinom überlebte 3 Monate, ein weiterer lebt noch heute nach über 5 Jahren.). - Auch hier ist für mehrere Zelltypen die Angabe eines Prozentsatzes auf Grund der statistisch unzureichenden Fallzahlen leider nicht vertretbar, was besonders in dem Falle der undifferenzierten Geschwülste deutlich wird. Wie wir eingangs betont hatten, glauben wir annehmen zu können, daß verschiedentlich undifferenzierte Krebse mit umschriebener plattenepithelialer Ausdifferenzierung vom Pathologen unter die Plattenepithelkrebs gerechnet wurden, so daß diese jetzt die Fünf-Jahres-Rate und die Prognose der letztgenannten Gruppe zu Unrecht verschlechtern.

Da im Schrifttum der Zelltyp als der entscheidende Faktor für Heilungsraten und Prognose der Lungenkrebs angesehen wird (KIRKLIN u. Mitarb. - Fig. 3 - und viele andere), sei noch einmal festgehalten, daß die schlechtesten Ergebnisse in der Gruppe der kleinzelligen und Oatcell-Karzinome zu finden sind, und zwar auf Grund ihrer frühzeitigen Metastasierungsneigung. Dieser Befund steht in voller Übereinstimmung mit unseren eigenen Ergebnissen. Aus den oben genannten Gründen geht aus unserem Krankengut jedoch nicht ganz so klar hervor, daß die undifferenzierten, polymorphen und die Adenokarzinome im allgemeinen eine bessere Fünf-Jahres-Rate aufweisen, und die epidermoiden Krebse schließlich die besten Heilungsraten bis zu 42 % ergeben (CLELAND, KIRKLIN u. Mitarb. - Tab. 7).

Ganz im Gegensatz zu der Verteilung des Todeszeitpunktes bei den Kranken mit und ohne regionäre Metastasen zum Operationstermin fanden wir für die Fünf-Jahres-Raten eine deutliche Differenz. Es überlebten von 25 Resezierten mit einer regionären Absiedlung nur 3 Patienten (= 12,0 %), während hingegen in der Gruppe der 52 Kranken mit fehlendem Lymphknotenbefall 19 Überlebende die Fünf-Jahres-Grenze überschritten (36,6 %). (Hier handelt es sich um eine wahrscheinlich signifikante Differenz im statistischen Sinne, da der Quotient $t = 2,64$). In einem Falle war der Lymphknotenstatus unbekannt. - Dieses Ergebnis war auch nach den entsprechenden Mitteilungen anderer Kliniken zu erwarten, wobei von dieser Seite Raten von 9 bis 18 % für Fälle mit positivem, und von 23 bis 48 % mit negativem Lymphknotenstatus genannt werden (Tab. 8). Es sei hier noch hinzugefügt, daß andererseits die Gefäßinvasion, die ihrerseits wiederum als vom Zelltyp abhängig anzusehen ist, für prognostisch wichtiger als der Lymphknotenbefund erachtet wird (COLLIER, JOHNSON u. Mitarb. u.a.).

Um möglichst auch die Ergebnisse der letzten Jahre in die Auswertung der Überlebenszeiten kumulativ einbeziehen und dadurch die verwertbare Zahl an Fällen erhöhen zu können, haben wir ähnlich wie OCHSNER u. Mitarb. 1957 und TAYLOR u. WATERHOUSE 1950 für die Aufstellung der Ein-Jahres-, Zwei-Jahres-, Drei- und Vier-Jahres-Raten auch unser reseziiertes Krankengut der Jahre 1956 bis einschließlich 1959 berücksichtigt. Auf diese Weise konnten wir feststellen, daß für das Gesamtkrankengut auch im Verlauf der letzten Jahre keine signifikante Änderung im Bild der Überlebenskurve der ersten postoperativen Jahre aufgetreten ist. (Fig. 8).

C. PROGNOTISCH BEDEUTUNGSVOLLE BEFUNDE DER SEKUNDÄR-VERSTORBENEN

Der Untersuchung und Besprechung der Todesursachen der sekundär verstorbenen Operierten seien hier abrißartig deren pathologisch-anatomische, für die Stellung der Prognose bedeutungsvolle Befunde vorangestellt. Es erweist sich auch hier, daß unser Krankengut weitgehend als repräsentativ für die Situation beim Bronchuskrebs gelten kann.

1. Befunde unter der Operation.

Das vorliegende Resektionsgut von 91 Pneumonektomien, 40 Lobektomien und Bilobektomien, sowie einer Segmentresektion und zwei Tumor-Teilresektionen (insgesamt 134 sekundär Verstorbene) umfaßt insbesondere 15 "erweiterte" Resektionen. Bei deren Ausführung erwies sich die Mitnahme von Teilen folgender Organe als erforderlich: 8 x Pericard, 4 x Vorhofwand, je 3 x Brustwandanteile, Teile der Ösophagus-Muskularis, des N. vagus und phrenicus, und 1 x Zwerchfellanteile. Weiterhin wurden 13 Pneumonektomie-Fälle einer "radikalen" Resektion unterzogen, wie sie BROCK unter intrapericardialer Gefäßligatur und en bloc Entfernung der mediastinalen Lymphknoten ausführt. (Tab. 14). Acht der Eingriffe mußten als palliativ bezeichnet werden. Dabei handelte es sich einmal um eine unter der Diagnose "Abszeß bei Granatsplitterschlag" ausgeführte Segmentresektionen. Im histologischen Präparat erst ergab sich der Befund eines typischen Narbenkarzinoms; aus unserer Klinik wurde von SCHÜTZ schon über diesen Fall berichtet. Der Patient lehnte dann den neuerlichen Eingriff zur Vervollständigung der Pneumonektomie ab und verstarb knapp zwei Monate später an einer Krebskachexie. Eine Sektion fand nicht statt (Pat. A.B. - Kr. Blatt 5772/55, Operation am 21.10.1955). - Bei zwei Kranken wurde wegen des Verdachtes auf Rezidivierung oder Metastasierung thorakotomiert bzw. laparotomiert, auf Grund des ausgedehnten Befundes jedoch auf einen Eingriff verzichtet. Bei drei weiteren Kranken wurde eine Rezidiv-

operation ausgeführt (2 x Brustwand, 1 x Gehirn), jedoch konnte eine weitere Tumorausbreitung bzw. Metastasierung nicht verhindert werden. Ein anderer 66 jähriger Patient überstand drei Monate nach der Pneumonektomie noch eine Magenresektion wegen eines Geschwürleidens ohne Schwierigkeit.

Die Altersaufschlüsselung unserer sekundär verstorbenen Resezierten weist ebenso wie bei den primären Fällen das Maximum in der Gruppe auf, welche die zur Zeit der Operation 56- bis 60-jährigen Kranken umfaßt. Der Großteil von 108 (= 80,5 %) der 134 Operierten stand in einem Alter zwischen 51 und 65 Jahren. Der jüngste Patient war 37 Jahre alt, die zwei ältesten der Operierten hatten schon das 72. Lebensjahr erreicht (Fig. 11). - An dem in Pneumonektomie- und Lobektomie-Fälle unterteilten Krankengut wurde deutlich, daß der Lobektomie jenseits des 66. Lebensjahres der Vorzug gegeben wurde. Dennoch lag auch das Maximum dieser Fälle, wie bei den Pneumonektomien, in der Altersgruppe von 56 bis 60 Jahren (Fig. 12).

Die beschriebene altersmäßige Verteilung zeigt weitgehende Übereinstimmung mit jener des gesamten Resektionsgutes (LINDER) sowie der des reinen Obduktionsgutes (DÜBEN), sie traf in gleicher Form auch für die primär Verstorbenen zu. Aus der Tatsache, daß im höheren Alter das weniger eingreifende Resektionsverfahren ganz im Vordergrund steht, läßt sich ablesen, wieweit hier der Konzeption der Lobektomie-Befürworter (BELCHER, CHURCHILL) entsprochen wurde.

Die Beteiligung der Geschlechter an diesem Krankengut stand in einem Verhältnis von 18,2 : 1 (127 Männer, 7 Frauen). Demgegenüber ergab sich für das gesamte chirurgisch behandelte Krankengut einschließlich der Thorakotomie-Fälle ein Verhältnis von 16,4 : 1 (343 Männer, 21 Frauen). Auf die wesentlich niedrigeren Zahlen des nicht operierten Sektionsgutes und die Deutung dieser Diskrepanz haben wir schon eingangs hingewiesen.

Die anatomische Lokalisation des Tumors (an Hand von Operationsbericht und makroskopischer pathologisch-anatomischer Be-

schreibung erhoben) ließ sich 76 x (= 57 %) als zentraler Sitz an Haupt-, Lappen- oder Segmentbronchien bestimmen. Ein von den kleineren Subsegmentbronchien ausgehender peripherer Krebs wurde 40 x (= 30 %) gefunden. 8 x (= 6 %) handelte es sich um einen peripheren Krebs mit einem "Ausbrecherwachstum", und in 10 Fällen konnte eine sichere Lokalisation des Tumors nicht angegeben werden (Tab. 12). Die prozentuale Beteiligung der einzelnen Lungenlappen und Hauptbronchien am Krebsbefall ließ sich ebenso wie die Aufteilung auf beide Lungenflügel am eindrucklichsten an einem Lungenlappenschema veranschaulichen. Diesem wurde ein zweites mit der anatomischen Lokalisation der Krebse aller Resezierten zur Seite gestellt (Fig. 10). - Während im Lappenschema der Krebsbefall unseres operierten Krankengutes ganz dem der Sektionsstatistik nicht operierter Fälle (DÜBEN) und großer klinischer Sammelstatistiken (MÜLLY) entspricht, lassen sich unter Verwendung der Einteilung in zentrale und periphere Karzinome nur schwerlich Vergleiche ziehen. Im Schrifttum ist die Auffassung hinsichtlich der Zuordnung zu einer der beiden Gruppen und eventuell zu einer dritten, intermediären Gruppe recht unterschiedlich. Jedoch herrscht Übereinstimmung insoweit, als im Resektionsgut die zentralen Krebse (50 - 90 %) überwiegen (DÜBEN, LAUSTELA, OCHSNER u. Mitarb., PHILLIPS u. Mitarb., WALTER und PRYCE).

Die Aufschlüsselung des Zelltyps der sekundär verstorbenen Bronchuskrebskranken ließ ebenso wie für alle Operierten erkennen, daß zum größten Teil Plattenepithel-Karzinome vorlagen (98 Fälle = 73,0 %). Anzeichen von Verhornung wurden dabei nur in 26 der plattenepithelialen Tumoren nachgewiesen. Weiterhin handelte es sich um 14 undifferenzierte und 9 kleinzellige Krebse (zus. = 17,2 %), sowie um 9 Fälle von Adenokarzinomen einschließlich zweier Alveolarzellkrebse, 4 x wurde eine mischzellige Geschwulst diagnostiziert (Tab. 15). Die histologische Differenzierung entspricht damit ähnlichen Angaben anderer Autoren (WALTER und PRYCE, WIKLUND, ZENKER u. Mitarb.), wenn auch verschiedene, wie BJÖRK, OCHSNER u. Mitarb., GRÜNERT und LIMSUWAN,

Tabelle 15

Histologische Differenzierung bei 134 sekundär Verstorbenen
und bei allen Resezierten

<u>Zelltyp</u>	<u>sekundär Verstorbene</u>		<u>alle Resezierten</u>	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Plattenepithel-Krebse	98	73,2	185	70,5
Adenocarcinom	9	6,7	16	6,0
Undifferenzierte Krebse	14	10,4	35	13,3
Kleinzellige Krebse	9	6,7	16	6,0
gemischt	4	3,0	7	2,7
keine sichere Angabe	-	---	4	1,5
GESAMTE FÄLLE	134	100,0	263	100,0

in ihrem Krankengut einen höheren Anteil der undifferenzierten Krebse (mit Einschluß der Kleinzelligen) beschrieben. Auf alle Fälle jedoch liegt der Anteil der Plattenepithelkrebse im Resektionsgut höher als im reinen Sektionsgut. Die Ursache hierfür liegt in der im Gegensatz zu den undifferenzierten und kleinzelligen Geschwülsten primär besseren Resektionsrate der langsamer wachsenden Plattenepithelkarzinome (LINDER und SCHÜTZ, u.a.).

Ein regionär-metastatischer Lymphknotenbefall konnte 61 x an der resezierten Lunge nachgewiesen und histologisch gesichert werden (45,5 % der Fälle). Frei von regionären Metastasen waren dagegen bei der Operation 71 der Kranken (53,0 %), in zwei Fällen fehlten sichere Angaben. - Im Schrifttum wird ein metastatischer Befall der regionären intrathorakalen Lymphknoten von 40 bis 70 Prozent für Sektionsfälle und operierte Fälle genannt (DÜBEN, ENGELMANN und McNAMARA, OCHSNER und DeBACKEY). Die Prozentzahlen im reinen Sektionsgut sind dabei stets höhere, da hier ein regelmäßig weiter fortgeschrittenes Stadium des Krebswachstums vorliegt.

2. Befunde unter der Sektion.

Bei der Aufführung der folgenden, unter der Sektion gewonnenen Befunde konnten wir nur von der Zahl der obduzierten Verstorbenen ausgehen (79 Fälle; ein durch bronchoskopische Probeexcision gesicherter Rezidivfall ohne Sektion ist ausgeschlossen, Zelltyp: Plattenepithel.).

Ein Kontinuitätswachstum des Krebses mit infiltrativem Einbruch in benachbarte Organe konnte beim Vorliegen eines Bronchusstumpfrezidivs oder eines der "regionär-metastatischen" Lymphknotenrezidive beobachtet werden. Bei 33 obduzierten Kranken (41,8 %) wurden folgende Organe durch krebsige Infiltration betroffen: 15 x die großen Gefäße (Aorta, A.pulmonalis, Carotis, Subclavia, V.cava, V.jugularis), 14 x Herzmuskel und Pericard, 8 x Trachea, je 7 x Ösophagus und Mediastinum, 4 x Zwerchfell, je 2 x Wirbelsäule, Sternum, Haut und andere Lappen der gleichen Lunge, sowie einmal die Rippen.

Im Gegensatz zu diesem Befund steht der im reinen Sektionsgut doppelt so häufige, infiltrative Einbruch in die Nachbarorgane (75,4 %; DÜBEN). Hier wie dort ist die Häufigkeit der betroffenen Organe topographisch bedingt. Die Bedeutung des Zelltyps für die kontinuierliche Tumorausbreitung im Falle des Sektionsgutes ergibt sich daraus, daß hier in 72 % undifferenzierte sowie kleinzellige und in 19 % plattenepitheliale Krebse vorlagen. Für unsere operierten Kranken ergibt sich hingegen ein Überwiegen der Plattenepithelkrebs (76 %), da diese im Resektionsgut primär am stärksten vertreten sind und auf Grund ihrer späten Fernmetastasierung eine so weitgehende örtliche Rezidivausbreitung erst ermöglichen. Doch muß dazu bemerkt werden, daß ein Drittel der Rezidivfälle unter den obduzierten Verstorbenen noch keinen Einbruch in die Nachbarschaft aufwies, wenn auch die undifferenzierten (3) und kleinzelligen (4) Rezidivfälle sämtlich ein derartiges Kontinuitätswachstum schon erreicht hatten.

Die Metastasen.

Nur bei 10 der neunundsiebzig obduzierten Verstorbenen (12,7 %) mit einem plattenepithelialen Krebs konnten keine Metastasen nachgewiesen werden. Sieben von ihnen jedoch starben an einem Stumpfrezidiv bzw. einem Lymphknotenrezidiv, einer an einem als zweiter primärer Lungenkrebs aufgefaßten Rezidiv. Unter den übrigen 69 Obduktionsfällen (87,3 %) befinden sich 43 Kranke (54,4 %), bei denen Metastasen zusätzlich neben einem Rezidivtumor aufgefunden wurden, sowie 26 Kranke (32,9 %), bei denen allein eine Metastasierung verschiedenen Ausmaßes bestand.

Die Aufschlüsselung der Art dieser metastatischen Absiedelungen ergab bei 12 der Verstorbenen (15,2 %) ausschließlich Lymphknotenmetastasen. Allein hämatogene Organmetastasen konnten bei 23 Fällen (29,1 %) nachgewiesen werden, und bei weiteren 32 der Obduzierten (40,5 %) bestand gleichzeitig neben der lymphogenen auch eine hämatogene Metastasierung. Absiedelungen mit einem möglicherweise bronchogen-

kanalikulären Ursprung wurden zweimal beobachtet, einmal allerdings zusammen mit weiteren Metastasen der hämatogenen und lymphogenen Ausbreitungsart. (Der primäre Krebs war in beiden Fällen im rechten Oberlappen lokalisiert, es wurden eine Lobektomie und eine Teilresektion des Oberlappens ausgeführt, und die Absiedlungen betrafen stets die gleichseitigen Mittel- und Unterlappen.) - Insgesamt lagen demnach bei 56 Obduzierten (70,9 %) auf dem Blutwege entstandene Metastasen vor, während Lymphknotenmetastasen bei 45 Fällen (57,0 %) nachgewiesen werden konnten. Vergleichbare Angaben aus dem Schrifttum hinsichtlich obduzierter, chirurgisch behandelter Bronchuskrebskranker liegen nicht vor. Doch seien aus Sektionsstatistiken hier die Prozentsätze der metastasenfreien Obduktionsfälle mit 5 - 13,8 % (DÜBEN, KOCH, SCHABAD und GORIAINOWA, STRAUSS und WELLER) und maximal 30,2 % (GALUZZI und PAYNE) angeführt.

Die Häufigkeit der Metastasierung in die einzelnen Organe und Lymphknotengruppen haben wir, wie allgemein üblich, ohne Berücksichtigung des Ausmaßes des Organbefalls, d.h., der Zahl der Absiedlungen in ein und demselben Organ bzw. Lymphknoten, erfaßt. Unter den betroffenen Lymphknotengruppen stehen die thorakalen an erster Stelle, ihnen folgen sodann diejenigen des Oberbauches (Tab. 16). Ein Vergleich unseres Prozentsatzes von 39,2 % für die thorakalen regionären Absiedlungen mit den Schrifttumsangaben von 51 - 69,7 % bei reinem Sektionsmaterial (DÜBEN, ENGELMANN und McNAMARA, OCHSNER und DeBACKEY) erscheint nicht angebracht, wenn man bedenkt, daß bei resezierten Bronchuskrebs-Kranken durch die Operation schon eine weitgehende Entfernung der regionären Lymphknoten erfolgte, zumal wenn es sich um radikale und erweiterte Pneumonektomien handelt. Dadurch ist es in vielen Fällen unmöglich, zu entscheiden, ob es sich um unter der Operation verborgen gebliebene oder um neue, von einem Rezidiv ausgegangene Metastasen handelt.

Tabelle 16

Lymphknotenmetastasen bei 45 (= 57,0 %)
von 79 Obduktionsfällen

thorakale Lymphknoten : (31 x = 39,2 %)

Metastasen in regionären Lymphknoten ohne genaue Lokalisation	12 x	15,2 %
Metastasen in Bifurkationslymphknoten	8 x	10,1 %
Metastasen in mediastinalen Lymphknoten	8 x	10,1 %
Metastasen in hilären Lymphknoten	5 x	6,3 %
Metastasen in paratrachealen Lymphknoten	5 x	6,3 %

Oberbauchlymphknoten : (9 x = 11,4 %)

Metastasen in paraaortalen Lymphknoten	7 x	8,9 %
Metastasen in periportalen Lymphknoten	3 x	3,8 %
Metastasen in parapankreatischen L.	1 x	

Metastasen in supraklavikulären L.	3 x	3,8 %
Metastasen in inguinalen Lymphknoten	2 x	
Metastasen in Brustwand-Lymphknoten	1 x	
Metastasen in der Operationswunde	1 x	

Die Häufigkeit des Befalls durch Fernmetastasen war an eine typische Reihenfolge der Organe geknüpft: die hauptsächlichsten Absiedlungsorte waren die Leber, das Skelettsystem, die Nieren, das Gehirn, die Nebennieren und die Lungen. Bei letzteren konnten wir Metastasen der gleichseitigen Lunge (Lobektomiefälle!), zu denen hier auch die fraglich bronchogenen Absiedlungen gerechnet wurden, und Metastasen des Lungenflügels der Gegenseite unterscheiden. Den hämatogenen Organmetastasen wurde die Metastasierung in die serösen Häute zur Seite gestellt, wie es auch im Schrifttum geschieht. (Tab. 17). - Die prinzipielle Übereinstimmung des Fernmetastasenbefalls unserer rezezierten Obduktionsfälle mit Statistiken reinen Sektionsmaterials unterstreicht die folgende Aufstellung:

Häufigkeit des Fernmetastasenbefalls der Organe.

<u>Autor</u>	<u>Reihenfolge der Organe</u>					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
DÜBEN	Skelett	Leber	Neben.	Gehirn	Nieren	Lunge
ENGELMAN u. McNAMARA	Leber	Nebennieren	Nieren	Skelett	Lunge	Gehirn
FISCHER	Lunge	Leber	Neben.	Gehirn	Nieren	Skelett
GALUZZI u. PAYNE	Leber	Nebennieren	Gehirn	Nieren	Skelett	Pankr.
HALPERT u. Mitarb.	Leber	Nebennieren	Gehirn	Lunge	Skelett	Nieren
KAHLAU	Leber	Skelett	Neben.	Nieren	Lunge	Gehirn
KOCH	Leber	Nieren	Neben.	Skelett	Gehirn	Lunge
OCHSNER u. DeBACKEY	Leber	Lunge	Skelett	Neben.	Nieren	Gehirn
WALTHER	Leber	Skelett	Nieren	Neben.	Gehirn	Lunge

Die Korrelation zwischen den Metastasen-Befunden der obduzierten Verstorbenen und ihrem Operationssitus (Krebslokalisation ! regionäre Lymphknoten !) erbrachte, daß sich in gleichem Maße bei Operierten mit einem positiven regionären Lymphknotenbefund (34 Fälle = 87,2 %) wie bei jenen mit Fehlen von regionären Absiedlungen zum Operationszeitpunkt (35 Fälle = 87,5 %) Metastasen nachweisen ließen. (Tab. 24). Wie mit der Relation dieser beiden Gruppen verhielt es sich bei den zentralen und peripheren Krebsen, die ebenfalls annähernd gleichstark auf dem Lymphwege metastasierten.

Tabelle 17

Fernmetastasen bei 56 von 79 Obduktionsfällen

(= 70,9 %)

Leber	32 x	40,5 %
Skelett	22 x	27,9 %
Nieren	18 x	22,8 %
Gehirn	16 x	20,2 %
Nebennieren	15 x	19,0 %
Lungen	13 x	16,5 %
davon: gleichseitig	7 x	
Gegenseite	10 x	
Magen und Darm	6 x	
Muskulatur (z.B. Zwerchf.)	5 x	
Schilddrüse	4 x	
Milz	3 x	
Pankreas	3 x	
Mesenterium	3 x	
Herzmuskulatur	2 x	
Haut	2 x	
Ductus cyst./choledoch.	1 x	
Zunge	1 x	
Hoden	1 x	

Metastasen der serösen Häute:

Pleura	9 x	11,4 %
Pericard	8 x	10,1 %
Peritoneum	2 x	

Nur hinsichtlich der Fernmetastasen ergab sich eine stärkere Absiedlung bei peripheren Geschwülsten (in 21 von 26 Fällen = 80,5 %) gegenüber den zentralen Krebsen (31 von 48 Fällen = 64,5 %) (Tab. 22).

Die Korrelation von histologischer Differenzierung des Krebses und Metastasierung erbrachte, daß von den plattenepithelialen Fällen 83,5 % Metastasen aufwiesen, während unter den Adenokarzinomen, den undifferenzierten und den kleinzelligen Krebsen sich keine metastasenfreien Fälle befanden. - Bei der Aufschlüsselung der Metastasenfälle nach dem Zelltyp des Primärtumors ließ sich folgende Verteilung ermitteln: Von den 69 Obduktionsfällen mit metastatischen Absiedlungen hatten 50 einen plattenepithelialen Krebs (= 72,5 %), neun einen vom undifferenzierten Zelltyp (= 13,0 %) und 5 einen kleinzelligen Krebs (= 7,2 %). In zwei Fällen hatte ein Adenokarzinom und bei 3 Kranken ein mischzelliger Tumor vorgelegen. (Tab. 18). Diese histologische Differenzierung entspricht gänzlich der aller unserer sekundär Verstorbenen (Tab. 15). - Bei den Plattenepithelkrebsen fanden sich 40 x Fernmetastasen und 28 x lymphogene Absiedlungen, das Verhältnis bei den übrigen Zelltypen war unauffällig. - Auch im Autopsiematerial finden sich am ehesten bei Bronchuskrebsen vom plattenepithelialen Zelltyp metastasenfreie Fälle (21,5 - 58,8 %), während solche bei undifferenzierten, kleinzelligen und Adenokarzinomen absolut selten sind (GALUZZI und PAYNE, STRAUSS und WELLER).

In einigen Fällen (7 x) konnte für die Metastasen ein Abweichen der histologischen Struktur von der des primär resezierten Krebses diagnostiziert werden. Hierbei hatte jedoch der pathologische Anatom auf "mischzelliges" Zellbild, nicht einheitliche Differenzierung oder stark verwildertes Wachstum des Primärtumors bereits hingewiesen. Regelmäßig handelte es sich dabei um eine Abnahme des Differenzierungsgrades im Zellbild der Metastasen, damit also um eine Malignitätssteigerung. Mit LAUSTELA und SCHNEIDER nehmen wir daher an, daß der Zelltyp dieser Metastasen sich von einem entdifferenzierten Bestandteil des Primärtumors herleitet.

Tabelle 18

a.) Metastasen und Zelltyp der sekundär Verstorbenen
(79 Obduktionsfälle)

<u>Metastasenbefund:</u>	<u>Zelltyp:</u> plattenepithelial	Adeno- karzinome	kleinzellig u. undifferenz.
Metastasen vorhanden	83,5 %	(100 %)	(100 %)
metastasenfrei	16,5 %	0	0

b.) Aufschlüsselung der 69 Metastasenfälle nach dem Zelltyp

Zelltyp	Platten- epithel	Adeno- karzinom	undiffe- renziert	klein- zellig	misch- zellig	gesamt
Zahl der Fälle	50	2	9	5	3	69
Prozent	72,5	2,9	13,0	7,2	4,4	100,0

c.) Metastasierungsmodus und Zelltyp

Metastasen	Platten- epithel	Adeno- karzinom	undiffe- renziert	klein- zellig	misch- zellig	gesamt
Lymphknoten-M.	28 x	2 x	9 x	4 x	2 x	45 x
Fernmetastasen	40 x	1 x	8 x	4 x	3 x	56 x
bronchogene M.	2 x	-	-	-	-	2 x

3. Nicht sezierte Fälle.

Von vierundfünfzig sekundär verstorbenen Patienten ohne eine Obduktion waren in 5 Fällen bereits klinisch vermutete Metastasen durch eine Probeexcision und histologische Untersuchung gesichert worden. Bei weiteren 27 der verstorbenen Kranken hatte der starke Verdacht auf das Bestehen einer Metastasierung geäußert werden müssen. Dieser basierte auf Palpationsbefunden, Röntgenaufnahmen und Elektroencephalogrammen. Entsprechend handelte es sich gewöhnlich um die Vermutung einer hämatogenen Metastasierung in das Skelettsystem, die Leber und das Gehirn.

In den übrigen Fällen hatte kein Verdacht einer Fernmetastasierung bestanden, jedoch zum Teil ein Anhalt für das Vorliegen eines Rezidivtumors.

D. DIE TODESURSACHEN DER SEKUNDÄR VERSTORBENEN

Wie wir bereits definierten, ist zwischen dem Grundleiden und der Todesursache im eigentlichen Sinne (dem Terminalfaktor) zu unterscheiden. Eine umfassende pathologisch-anatomische Diagnose müßte für das gesamte Krankengut unserer Verstorbenen als Grundkrankheit stets den "Zustand nach Lungenresektion wegen eines Bronchuskrebses" beinhalten. Vervollständigt wird diese Angabe durch die Nennung des Krebsrezidivs bzw. der Metastasierung oder durch die Feststellung eines neuen, vom Krebs unabhängigen Grundleidens. Die letztgenannten Angaben sind jedoch fast stets an die Vornahme einer Obduktion geknüpft.

Als Todesursache tritt eine größere Zahl von Begleitkrankheiten und terminalen Komplikationen in Erscheinung, gleichgültig, ob Krebsheilung oder Rezidivierung vorliegen. Auch diese können nur durch die Sektion gesichert werden. Im anderen Falle bleibt die Todesursache eine nur auf klinische Angaben gestützte Vermutung.

Aus den angeführten Gründen mußten wir, ebenso wie bei den bisher beschriebenen Befunden, bei der Auswertung der Todesursache die 80 Obduktionsfälle von den 54 sekundär Verstorbenen ohne eine Sektion trennen.

1. Die obduzierten sekundär Verstorbenen.

Vorangestellt sei die Aufführung aller Terminalfaktoren, welche für den Tod unserer achtzig obduzierten Kranken unmittelbar verantwortlich waren. Ebenso wie für die primär Verstorbenen wurden die Terminalfaktoren hier in kardio-vaskuläre (23 x), pulmonale (34 x) und extrathorakale Todesursachen (23 x) unterteilt (Tab. 19). - Ein terminales Herz- oder Kreislaufversagen ist selbstverständlich bei allen Verstorbenen mit einer pulmonalen oder extrathorakalen Todesursache ebenfalls erfolgt. Eine terminale Bronchopneumonie, z. B. als Aspirationspneumonie bei Hirnmetastasierung oder als Komplikation unter einem Koma hepaticum, trat auch bei Kranken mit einer überwiegend extrathorakalen Todesursache auf.

Tabelle 19

Todesursachen (Terminalfaktoren) von 80 sekundär
verstorbenen Obduktionsfällen

a. kardio-vaskuläre Todesursachen:

Herz- und Kreislaufversagen (6 x)	
desgl. bei Herzverlagerung durch hochgradige Mediastinalverziehung (1 x)	
desgl. bei Herzverlagerung, Empyem (1 x)	
desgl. bei Infarktschwiele, Tumorzerfallstoxikose (1 x)	9
Pericarditis carcinomatosa, Tumorrezidiv	3
Hämoptysen, tumorbedingt	2
Lungenarterienembolien	4
Okklusions-Syndrom der V. cava sup. (3 x)	
desgl., Bronchusstenose (1 x)	
desgl., Pneumonie (1 x)	5
	23

b. pulmonale Todesursachen:

Bronchopneumonien (1 x Lobärpneumonie)	(20 x)	
desgl., Pericarditis sero-fibrinosa	(1 x)	
desgl. bei Oesophago-Trachealfistel	(1 x)	
desgl. bei Empyem	(2 x)	
desgl. bei Bronchiektasen	(3 x)	
desgl., Astrocytom	(1 x)	28
Ateminsuffizienz bei Bronchus-Tracheal-Stenose (4 x)		
desgl., Pneumonie	(1 x)	5
Pleuracarcinose, Empyem		1
		34

c. extrathorakale Todesursachen:

Tumorkachexie bei ausgedehnter Metastasierung		3
Panmyelophthise, Pneumonie		1
Zentrale Regulationsstörung (Hirndruck, metastat.) (3 x)		
desgl., Pneumonie	(5 x)	8
Spinales Pyramidenbahn-Syndrom (Rückenmarkskompression)		1
Nebennierenversagen bei metastat. Zerstörung		1
Perforationsperitonitis bei metast. Ileus		1
Koma hepaticum bei Leber-Metastasierung (1 x)		
desgl. bei metast. Stenose der Gallenwege, Pneumonie (1 x)		
desgl. bei Lebercirrhose	(1 x)	3
Cholämische Nephrose bei subakuter Leberatrophie		1
Amyloidnephrose, Pneumonie		1
Eitrige abscedierende Pyelonephritis	(1 x)	
desgl. bei Kachexie, Pneumonie	(2 x)	3
		23

Eine Tumorkachexie ließ sich in zahlreichen Fällen aller drei Gruppen als Nebebefund beobachten. Sie wurde von uns jedoch nicht ausdrücklich vermerkt, da sie nur mittelbar am Tod beteiligt und somit in der Rezidiv- bzw. Metastasierungsdiagnose enthalten ist.

Wie aus den Sektionsberichten eindeutig hervorgeht, steht der größere Teil der Todesursachen in engerem Zusammenhang mit der Grundkrankheit Krebsrezidivierung oder Krebsmetastasierung. Um deren Bedeutung für den Todeseintritt besser beurteilen zu können, haben wir in einer weiteren Tabelle der autoptisch gesicherten Todesursachen unserer sekundär verstorbenen Operierten vier Gruppen unterschieden: Drei von ihnen beinhalten die Zahl der Verstorbenen, deren Tod mit einem Rezidivtumor, mit einer ausgedehnten allgemeinen oder einer lokalisiert tödlichen Metastasierung oder mit einer Kombination von Rezidivierung und Metastasierung verknüpft war. Diese Gruppierung soll zum Ausdruck bringen, daß Rezidiv oder Metastasen für das Zustandekommen des jeweiligen Terminalfaktors entweder Voraussetzung waren oder jenes entscheidend gefördert haben. Demgegenüber umfaßt die vierte Gruppe alle jene Verstorbenen, die durch eine von der Krebskrankheit völlig unabhängige Todesursache ad exitum kamen. Es handelt sich dabei um das Auftreten einer neuen Grundkrankheit. (Den Terminus der sog. interkurrenten Erkrankung haben wir vermieden, da er die Unabhängigkeit vom Krebs nicht verdeutlicht). - Von unseren achtzig Obduktionsfällen mußten drei Viertel den Gruppen mit krebsbedingtem Todeseintritt zugeordnet werden, ein Viertel der Verstorbenen erlag einer unabhängigen Grundkrankheit und Todesursache (Tab. 20).

Tabelle 20

Todesursachen und deren Beziehung zur Grundkrankheit.
(80 sekundär verstorbene Obduktionsfälle)

Todesursachen bei Tumorrezidiv:

Hämoptysen	1
Hämoptyse nach Röntgen-Bestrahlung von Rest-Tu.	1
Bronchopneumonien	1
desgl., Bronchiektasen (zweites Primär-Ca.)	1
Ateminsuffizienz bei Bronchusstenose	3
<u>Lymphknotenrezidive:</u>	
Bronchopneumonien	1
desgl. bei Pericarditis sero-fibrinosa	1
Pericarditis carcinomatosa	3
Ateminsuffizienz bei Bronchusstenose	1
Okklusions-Syndrom der V. cava sup.	2

15 = 18,8%

Todesursachen bei Metastasierung:

Herzversagen bei Herzverlagerung, Empyem	1
Tumorkachexie bei ausgedehnter Metastasierung	3
Bronchopneumonien (1 x Lobärpneumonie)	6
Pleuracarcinose, Empyem	1
Zentrale Regulationsstörung (Hirndruck, metast.)	3
desgl., Pneumonie	5
Spinale Pyramidenbahn-Syndrom (Rückenmarkskompression)	1
Nebennierenversagen bei metastat. Zerstörung	1
Perforationsperitonitis bei metast. Ileus	1
Koma hepaticum bei Lebermetastasierung	1
desgl. bei metast. Gallenwegsstenose, Pneumonie	1

24 = 30,0%

Todesursachen bei Rezidiv und Metastasen:

Herzversagen bei Infarktschwiele, Tumorzerfallstoxikose	1
Bronchopneumonien	11
desgl. bei Empyem	2
desgl. bei Oesophago-Trachealfistel	1
Ateminsuffizienz bei Bronchusstenose, Pneumonie	1
Okklusions-Syndrom der V. cava sup.	1
desgl., Bronchusstenose	1
desgl., Pneumonie	1
Eitrige abscedierende Pyelonephritis bei Kachexie, Pneumonie	2

21 = 26,2%

Todesursachen in Krebsunabhängigkeit:

Herz-Kreislaufversagen	6
desgl. bei Herzverlagerung	1
Lungenarterienembolien	4
Panmyelophthase, Pneumonie	1
+ Bronchopneumonien bei Cor pulmonale	1
desgl. bei Bronchiektasen	2
desgl., Astrocytom	1
Koma hepaticum bei Lebercirrhose	1
+ Cholämische Nephrose bei subakuter Leberatrophie	1
Eitrige abscedierende Pyelonephritis	1
Amyloidnephrose, Pneumonie	1

20 = 25,0%

+ rezidiv- und metastasenfrei !

insgesamt

80 = 100%

Dennoch umschließt die letzte Gruppe in der Hauptsache ebenfalls solche Obduktionsfälle, bei denen Krebswachstum noch nachweisbar war. Die Krebswiedererkrankung war jedoch nicht so weit fortgeschritten, als daß sie für den Todeseintritt mittelbare ursächliche Bedeutung erlangt hätte. Beim Ausbleiben der krebsunabhängigen Todesursache hätte sie allerdings eines Tages doch zum Tode geführt.

Beide der letzten Tabellen lassen erkennen, daß der Tod der achtzig untersuchten Obduktionsfälle durch zahlreiche unterschiedliche, thorakale und extrathorakale Todesursachen unmittelbar ausgelöst wurde. Deren Auftreten ist natürlich in jedem Falle durch die besondere Art der Resektion oder der späteren Tumorausbreitung und den resultierenden Gesamtzustand des Kranken zu erklären. Daher ist die Aussagefähigkeit der Todesursache im Sinne des Terminalfaktors für Schicksal und Prognose gering, wenn wir von den zwei (!) rezidiv- und metastasenfreien Obduktionsfällen absehen.

Wichtiger ist vielmehr die Häufigkeit der Rezidivierung und Metastasierung bei den später verstorbenen, resezierten Krebskranken und ihre Abhängigkeit von der Ausdehnung des operativen Eingriffs, der Lokalisation des primären Krebses und der histologischen Differenzierung. Wie bereits früher erwähnt, ist in dieser Hinsicht ein Vergleich mit dem Material anderer Kliniken nicht möglich, da derartige Untersuchungen bisher nicht ausgeführt wurden.

Bei Pneumonektomie- und Lobektomie-Fällen traten Metastasen in einem annähernd gleichen Verhältnis auf, während für die Pneumonektomien ein geringes Überwiegen bezüglich einer Rezidiventstehung scheinbar vorlag, jedoch statistisch nicht als signifikant zu sichern war. Ebenso wenig ließ sich bei der Aufgliederung in lymphogene und hämatogene Absiedelungen eine Signifikanz der geringen Differenzen zwischen Lobektomien und Pneumonektomien errechnen (Tab. 21).

Tabelle 21

Abhängigkeit der Krebsrezidivierung und -metastasierung
vom Resektionsverfahren
(80 sekundär verstorbene Obduktionsfälle)

Sektionsergebnis	Pneumonek- tomien	Lobek- tomien	Tumor- Teilres.	gesamt
krebsfreie Fälle	2	-	-	2
Rezidive	4 (+1) ^x	4	-	9
Metastasierung	15	10	1	26
Rezidive mit Metastasen	30	12	1	43
zusammen	51 (+1) ^x	26	2	80

^x 1 Rezidiv durch PE gesichert

Zusammengefaßte Zahlen:

		Pneumonektomie	Lobektomie	
1. Rezidive	in	35 Fällen = 67,5 %	16 Fällen = 61,5 %	t = 0,52
Metastasen	in	45 Fällen = 88,2 %	22 Fällen = 84,5 %	t = 0,44
2. hämatogene Met.	in	35 Fällen = 68,7 %	20 Fällen = 77,0 %	t = 0,8
lymphogene Met.	in	30 Fällen = 58,8 %	13 Fällen = 50,0 %	t = 0,74

=====

Die anatomische Lokalisation des Krebses war für die Rezidiventstehung insofern von Bedeutung, als diese bei zentralen Tumoren etwas öfter in Erscheinung trat als bei peripheren. Umgekehrt verhielt es sich für die Metastasierung, sie war bei peripheren Geschwülsten häufiger als bei zentralen. Nur bei dem letzteren Ergebnis allerdings liegt eine wahrscheinliche Signifikanz der Differenz vor (da $t = 2,20$). Die Aufgliederung in hämatogene und lymphogene Absiedlungen ergab ein scheinbares Überwiegen von Fernmetastasen im Falle der peripheren Krebse, dies Ergebnis ist jedoch ebensowenig signifikant wie die Differenz hinsichtlich der regionären Lymphknotenmetastasen (Tab. 22). - Eine sichere Aussage bezüglich der Bedeutung des Zelltyps für Rezidivierung und Metastasierung konnte nur für die Verstorbenen mit einem Plattenepithelkrebs gemacht werden, da bei den anderen histologischen Differenzierungen die Zahl der untersuchten Fälle zu gering war. Bei den Plattenepithelkrebsfällen fanden sich in 67,2 % Rezidive und in 83,5 % Metastasenabsiedlungen (Tab. 23). - Die Korrelation von Rezidivierung bzw. Metastasierung und operativem Lymphknotenstatus erbrachte keine statistisch signifikanten Differenzen für die Fälle mit und ohne positiven regionären Lymphknotenbefund zum Operationszeitpunkt. Die Tatsache, daß somit bei den Fällen mit negativem Lymphknotenstatus praktisch ebensoviel Rezidive auftraten wie bei positiven Fällen, muß durch unter der Operation verborgen gebliebene regionäre ("okkulte") Metastasen erklärt werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Todesursachen der sekundär verstorbenen Obduktionsfälle stehen weitgehend im Einklang mit den im Schrifttum vertretenen, schon eingangs angeführten Ansichten über die prognostische Bedeutung von Eingriff, Lokalisation und Zelltyp des Krebses sowie operativem Lymphknotenstatus für die chirurgische Behandlung des Bronchus-Krebses.

1. Bei entsprechender Indikationsstellung ist die Prognose der Lobektomie-Fälle derjenigen der Pneumonektomien durchaus gleichwertig, Rezidive und ebenso Metastasen treten nicht öfter auf als bei Pneumonektomien. (Dennoch befanden sich krebsfreie Fälle nur unter letzterer Gruppe.)

Tabelle 22

Abhängigkeit der Krebsrezidivierung und -metastasierung
von der Tumorlokalisation
(80 sekundär verstorbene Obduktionsfälle)

Sektionsergebnis	zentral	peripher (+ Pancoast)	unsicher	gesamt
krebsfreie Fälle	2	-	-	2
Rezidive	7	1	(1) ^x	9
Metastasierung	12	11	3	26
Rezidive mit Metastasen	27	14	2	43
zusammen	48	26	5 (+1) ^x	80

^x Rezidiv durch PE gesichert

Zusammengefaßte Zahlen:

		zentral	peripher		
1. Rezidive	in	34 Fällen = 71,0%	15 Fällen = 57,5%	(3 x unsicher)	t = 1,15
Metastasen	in	39 Fällen = 81,3%	25 Fällen = 96,2%	(5 x unsicher)	t = 2,20
2. hämatogene Met.	in	31 Fällen = 64,5%	21 Fällen = 80,5%	(4 x unsicher)	t = 1,54
lymphogene Met.	in	27 Fällen = 56,0%	16 Fällen = 61,5%	(2 x unsicher)	t = 0,46

Tabelle 23

Abhängigkeit der Krebsrezidivierung und -metastasierung
vom Zelltyp

(80 sekundär verstorbene Obduktionsfälle)

Sektionsergebnis	Platten- epithel	undiffe- renziert	klein- zellig	Adeno- carcinom	misch- zellig	ge- sam
krebsfreie Fälle	2	-	-	-	-	2
Rezidive	8 (+1) ^x	-	-	-	-	9
Metastasierung	18	4	1	-	3	26
Rezidive mit Metastasen	32	5	4	2	-	43
zusammen	60 (+1) ^x	9	5	2	3	80

^x1 Rezidiv durch PE gesichert

Zusammengefaßte Zahlen:

		Platten- epithel	undiff.	kleinzellig	Adenocarcinom
1. Rezidive	in	41 Fällen = 67,2 %	5 Fällen	4 Fällen	2 Fällen
Metastasen	in	50 Fällen = 83,5 %	9 Fällen	5 Fällen	2 Fällen
2. hämatogene Met.	in	40 Fällen = 66,7 %	8 Fällen	4 Fällen	1 Fall
lymphogene Met.	in	28 Fällen = 46,7 %	9 Fällen	4 Fällen	2 Fällen

Tabelle 24

Abhängigkeit der Krebsrezidivierung und -metastasierung
vom Lymphknotenstatus
(80 sekundär verstorbene Obduktionsfälle)

Sektionsergebnis	positiver regionärer Lymphknotenbefund	negativer	gesamt
krebsfreie Fälle	-	2	2
Rezidive	5	3 (+1) ^x	9
Metastasierung	13	13	26
Rezidive mit Metastasen	21	22	43
zusammen	39	40 (+1) ^x	80

^x1 Rezidiv durch PE gesichert

Zusammengefaßte Zahlen:

		positiver regionärer Lymphknotenbefund	negativer	
1. Rezidive	in	26 Fällen = 66,7 %	26 Fällen = 63,4 %	t = 0,31
Metastasen	in	34 Fällen = 87,2 %	35 Fällen = 87,5 %	t = 0,04
2. hämatogene Met.	in	29 Fällen = 74,3 %	28 Fällen = 70,0 %	t = 0,43
lymphogene Met.	in	25 Fällen = 64,1 %	20 Fällen = 50,0 %	t = 1,28

2. Bei zentralen Krebsen ist man geneigt, mit einer häufigeren Entstehung eines Rezidivs zu rechnen, während andererseits die peripheren Geschwülste eine Tendenz zur häufigeren Metastasenabsiedlung aufweisen. (Bei den krebsfreien Fällen handelte es sich um zentrale Karzinome).

3. Die Prognose der Plattenepithelkrebse ist besser als die der übrigen histologischen Differenzierungen; nur in dieser Gruppe befanden sich krebsfreie Fälle und Rezidive ohne eine weitere Metastasierung.

4. Der operative Lymphknotenstatus war ohne signifikanten Einfluß auf Entwicklung von Rezidiven und Metastasen und damit auf die Todesursache. Diese Feststellung steht im Gegensatz - darauf sei besonders hingewiesen - zu der aus den Überlebensraten entnehmbaren, deutlich besseren Prognose der Kranken mit einem negativen Lymphknotenbefund unter der Operation.

5. Die Zahl von 52 Rezidiven (65,0 % der sekundär verstorbenen Obduktionsfälle) umfaßt 10 aus regionären Metastasen hervorgegangene Lymphknotenrezidive sowie 42 Fälle, die sowohl sichere Bronchusstumpfrezidive als auch alle jene weiter fortgeschrittenen Rezidivtumoren ohne eine derartige Abgrenzung von lokalem oder regionärem Ausgang beinhalten.

Die Ausbildung eines echten Bronchusstumpfrezidivs ist prinzipiell an die Einhaltung oder Nichteinhaltung eines "minimalen Sicherheitsabstandes" (GRIESS u. Mitarb.) am Bronchus während der Resektion geknüpft. Die Ausdehnung dieses Abstandes von der sichtbaren Tumorgrenze bis zur Resektionsstelle ist abhängig vom Zelltyp und wird von den genannten Autoren z.B. für Plattenepithelkrebse mit 1,5 cm angegeben. HABEIN u. Mitarb. untersuchten bei 18 Stumpfrezidiv-Fällen nachträglich noch einmal am Formol-fixierten Resektionspräparat den Bronchusstumpf mit Hilfe von Serienschnitten. Fünfmal konnten sie direkt an der Abtragungsstelle Tumorstadium nachweisen, für die Rezidiventwicklung

war eine Resektion im krebsigen Gewebe verantwortlich. Siebenmal war die makroskopische Entfernung des Tumors von der Resektionsstelle kleiner als 1,5 cm, dreimal war sie zwar mindestens 2,5 cm, jedoch bestand in beiden Fällen ein höherer Grad von Epithelmetaplasie bis an die Resektionslinie heran. Diese Metaplasie des Bronchialepithels proximal vom Tumor könnte hier schon einem beginnenden Karzinomwachstum (carcinoma in situ) gleichen, wofür die Tatsache spricht, daß das Intervall von Resektion bis zum Auftreten des Rezidivs annähernd gleich groß war wie bei den Fällen mit nachgewiesenem Krebswachstum an der Resektionslinie. (Die ersten Symptome traten bei den Stumpfrezidiv-Fällen dieser Autoren innerhalb von 5 Wochen bis 24 Monaten nach der Operation auf).

Hinsichtlich der Möglichkeit eventueller Rezidivoperationen bei lungenresezierten Bronchuskarzinom-Patienten sind entsprechend dem Obengesagten für regionäre Lymphknotenrezidive die günstigeren Aus-sichten anzunehmen. In unserem eigenen Krankengut wiesen von 10 Pa-tienten mit einem durch Obduktion gesicherten regionären Lymphknoten-rezidiv nur vier keine weiteren Metastasen auf. Ein Kranker davon zeig-te allerdings schon einen Einbruch des Krebses in Pericard, Vena cava, Aorta und Pulmonalarterie, er starb sechs Monate nach der Resektion. Außerdem kam ein weiterer Kranker auf Grund einer solitären Hirn-metastase ohne weitere Absiedlungen ad exitum. Ein anderer schließ-lich wies einen vermutlichen, zweiten primären Bronchuskrebs - bei nicht möglicher Differenzierung gegenüber einer solitären Metastase - ohne weitere Absiedlungen auf, er starb an Bronchiektasen und einer Bronchopneumonie.

Für vereinzelte, günstig gelagerte Fälle hätte demnach die Mög-lichkeit einer Rezidivoperation und damit die Aussicht auf eine echte Krebsheilung bestanden. Derartige Fälle wurden bisher von BELCHER und von MANZOCCHI beschrieben, während DICK in einem Falle mit dem Lungentumor gleichzeitig und erfolgreich eine Hirnmetastase entfernte,

Daher wurde von verschiedenen Autoren auf Grund von Autopsieergebnissen bereits gefordert, den Kranken auch die Chance einer zweiten erfolgreichen Rezidivoperation zu geben.

2. Die sekundär Verstorbenen ohne Obduktion

Hier ließen sich, wie schon angedeutet, nur klinische Diagnosen auswerten, die dem Totenschein (Leichenschauschein) oder der Kartei des behandelnden Arztes entnommen wurden. Bei 10 Verstorbenen bestand kein hinreichender Anhalt für eine Rezidivierung oder für die Ausbildung von Metastasen (8 x Herz-Kreislaufversagen, 1 x Bronchopneumonie, 1 x Empyem mit innerer und äußerer Fistel). In 6 Fällen wurde auf Grund einer Kachexie die Rezidivierung der Krebserkrankung als wahrscheinlich angesehen, und für zwei der Verstorbenen konnten keinerlei Angaben gemacht werden. Für den größten Teil der nicht Obduzierten allerdings muß ein Rezidiv oder eine Metastasierung klinisch und zum Teil auch histologisch als gesichert gelten (vgl. S. 63): 14 x allgemeine Metastasierung, 5 x zentraler Tod durch Hirnmetastasen, 6 x Bronchopneumonien, 1 x Lungengangrän, 4 x Hämoptysen, 1 x Stumpfrezidiv, 4 x Stumpfrezidiv mit ausgedehnter Metastasierung oder mit Hirnmetastasen, 1 x Rest-Tumor und Lungengangrän (zusammen 36 Fälle).

Tabelle 25

Beurteilung der Todesursachen des Gesamtkrankengutes
der sekundär Verstorbenen (134 Fälle).

Untersuchungsergebnis	Obduktion	Anzahl
1. <u>Rezidiv oder Metastasen gesichert.</u> Für die Todesursache verantwortlich.	ja	60 Fälle
2. <u>Rezidiv oder Metastasen gesichert.</u> Für die Todesursache ohne Belang.	ja	18 Fälle
3. <u>Rezidiv oder Metastasen wahrscheinlich.</u> Klinisch vermutlich für den Todeseintritt verantwortlich.	nein	42 Fälle
4. <u>Kein Anhalt für Rezidiv oder Metastasen.</u> Todesursache durch neue Grundkrankheit.	nein	10 Fälle
5. <u>Rezidivfrei und metastasenfrei I</u> Todesursache durch neue Grundkrankheit.	ja	2 Fälle
6. Ungeklärte Fälle.	nein	2 Fälle
		insgesamt 134 Fälle
<u>Zusammengefaßte Zahlen (132 Fälle) :</u>		
<u>Krebspositiv</u> (Rezidiv und/oder Metastasen)	120 Fälle	90,9 %
<u>Krebsnegativ</u> (Kein Anhalt für Rezidiv/Metastasen)	12 Fälle	9,1 %
		100 %
<u>Krebsunabhängige Todesursachen</u>	30 Fälle	22,7 %
<u>Krebsverantwortliche Todesursachen</u>	102 Fälle	77,3 %
		100 %

IV.

SCHLUSSFOLGERUNG UND BEURTEILUNG
DES GESAMTEN KRANKENGUTES

Auf Grund der Zusammensetzung des Krankengutes möchten wir das Ergebnis unserer Untersuchung über die Todesursachen nach der Resektionsbehandlung als weitgehend repräsentativ für die Situation beim Bronchuskarzinom ansehen. Von dem Gesamtkrankengut von 263 Bronchuskrebs-Patienten verstarben 40 primär. Diese Zahl entspricht der Operationsmortalität von 15,2 % für alle Operierten. Für die Pneumonektomie konnte eine Operationsmortalität von 18,7 %, für die Lobektomie hingegen eine solche von 7,4 % errechnet werden, während für die explorative Thorakotomie eine primäre Letalität von 14,2 % ermittelt wurde. Diese Zahlen stehen ebenso wie die Ergebnisse der Überlebensraten weitgehend mit den Angaben des Schrifttums in Einklang. Weiterhin wurden die Todesursachen der primär Verstorbenen wiedergegeben, wobei es sich praktisch ausschließlich um ein kardiovaskuläres und pulmonales Versagen handelte, im Gegensatz zu den sekundär Verstorbenen, bei denen das Grundleiden und seine Rezidivierung im Vordergrund standen. Von besonderem Interesse war die Tatsache, daß von 34 der obduzierten primär Verstorbenen in 10 Fällen klinisch okkulte Metastasen verifiziert werden konnten.

Wir möchten an dieser Stelle bewußt auch die Ergebnisse der Überlebenden heranziehen. Erst durch die Gegenüberstellung von Überlebenden und Todesfällen ist ein abgerundetes Bild über das Schicksal der chirurgisch behandelten Lungenkrebskranken zu erhalten, während man bei ausschließlicher Betrachtung der Todesfälle leicht geneigt wäre, falsche Schlüsse zu ziehen. Letzteres kommt besonders bei der Auswertung der sekundär Verstorbenen zum Ausdruck, wo sich die Ergebnisse der einzelnen Resektionsverfahren und der verschiedenen Zelltypen teilweise ähneln.

Für unser eigenes Krankengut betrug die Rate der Fünfjahres-Überlebenszeit nach Abzug der Operationsmortalität 28,2 %, die auch sämtliche palliativen Eingriffe einschließt. Unter Einschluß der Operationsmortalität ergab sich für das gesamte Krankengut eine Fünfjahres-Rate von 23,7 %. Für die Pneumonektomie wurde eine Fünfjahres-Heilung von 24,6 %, für die Lobektomie dagegen eine solche von 43,7 % errechnet.

In der Einteilung der Todesursachen der sekundär Verstorbenen ist zuerst in gleicher Weise wie bei den primär Verstorbenen verfahren worden, wobei kardiovaskuläre, pulmonale und extrathorakale Todesursachen unterschieden wurden. Es wurde oben bereits darauf hingewiesen, daß deren Bedeutung durch die meist vorhandene Rezidivierung des Grundleidens in den Hintergrund gedrängt wurde. Es war jedoch eindrucksvoll, festzustellen, daß die größte Zahl der sekundär Verstorbenen keine zwei Jahre des Überlebens erreichte. Vielmehr kamen innerhalb des ersten postoperativen Jahres 69 % und bis zum Ende des zweiten Jahres bereits 88 % der verstorbenen Operierten ad exitum. Nur die restlichen 12 % verstarben in den weiteren 3 Jahren. Auf das gesamte Krankengut bezogen ergab sich, daß im ersten Jahr 46 % und bis Ende des zweiten Jahres schon 58 % aller Operierten verstarben, während in den weiteren drei postoperativen Jahren nur noch zusätzlich 8 % ad exitum kamen.

Das Hauptinteresse unserer Untersuchungen galt der Frage, wie weit die operierten und später Verstorbenen krebsfrei oder durch eine unabhängig vom Krebsleiden aufgetretene Begleitkrankheit ad exitum kamen. Wenn COCCHI für 25 % der untersuchten Sektionsfälle mit den verschiedensten Karzinomen krebsunabhängige Todesursachen feststellen konnte, während 75 % am Tumor selbst verstarben, so betonte er dennoch, daß auch die ersteren früher oder später dem vorhandenen Karzinom erlegen wären. Er untersuchte dabei ein nicht operativ behandeltes Krankengut, von dem ein Teil der Röntgenbestrahlung unterzogen war. Dagegen fanden sich im sekundär verstorbenen chirurgischen Krankengut des Bronchuskarzinoms nach Angaben von BELCHER

in ca. 16 %, JONES in ca. 17 %, MEADE in 26 % und 32 % (Pneumonektomie und Lobektomie), SALZER in ca. 27 % und WIKLUND in ca. 20 % vorwiegend durch Obduktion gesicherte, krebsunabhängig eingetretene Todesfälle. Durchschnittlich kam also annähernd ein Viertel bis ein Fünftel der sekundär verstorbenen Operierten durch eine unabhängig vom Krebsgrundleiden aufgetretene Erkrankung ad exitum. Dabei muß allerdings betont werden, daß die zitierten Angaben offenbar nicht ausschließlich nur völlig fernmetastasen- und rezidivfreie Todesfälle umfassen.

Diese Einschränkung erscheint angebracht, da wir analog diesen Angaben in unserem sekundär verstorbenen Krankengut eine Zahl von 30 Kranken (23 %) fanden, welche unabhängig vom Lungenkrebs verstarben. Doch nur bei einem Teil davon, und zwar bei 9 % (12 Fälle), bestand kein Anhalt für eine Rezidivierung des Krebses oder eine Entwicklung von Metastasen. Hingegen befand sich bei den übrigen 14 % der krebsunabhängig Verstorbenen (18 Fälle), wie an Hand des Sektionsergebnisses gesichert werden konnte, die zwar vorhandene Krebswiedererkrankung erst in einem Stadium, welches für die Todesursache noch keine ursächliche Bedeutung erlangte.

Dieser Punkt erscheint besonders erwähnenswert, da in der üblichen Todesursachenstatistik eine Trennung zwischen Krebs und einer normalerweise nicht so rasch zum Tode führenden Zweiterkrankung nicht erfolgt, vielmehr der Krebs gezählt wird. In unserem Falle von Krebsrezidiven im Frühstadium ist jedoch die neu aufgetretene Todesursache von großem praktisch-klinischen Interesse, wenn diese Fälle auch ohne die sekundär hinzugetretene Todesursache früher oder später dem Krebsleiden erlegen wären, ebenso wie dies für 102 Verstorbene (77 %) gilt, die eindeutig auf Grund des Krebsrückfalls ad exitum kamen. Für zwei der Verstorbenen konnte die Todesursache nicht geklärt werden (Tab. 25).

Übertragen wir diese Ergebnisse auf das gesamte chirurgisch behandelte Krankengut unter Zugrundelegung einer durchschnittlichen Fünfjahres-Überlebensrate von 25 %, so ergibt sich folgendes Bild: Es verstarben durchschnittlich 75 % der Operierten innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre. Von diesen Verstorbenen kommen wiederum drei Viertel und damit annähernd 56 % aller Operierten in direktem Zusammenhang mit einem Karzinomrückfall ad exitum. Weitere 10 % zirka wären ebenfalls an einer Rezidivierung verstorben, wäre nicht eine unabhängige Erkrankung mit tödlichem Ausgang hinzugetreten. Unberücksichtigt blieb in unserem Krankengut die Frage des Krebstodes erfolgreich operierter Lungenkrebskranker jenseits der Fünfjahres-Grenze, da bei Abschluß unserer Untersuchung, wie bereits erwähnt, erst ein im sechsten Jahr verstorbenen Fall beobachtet wurde. Im Schrifttum wurde von CHURCHILL und Mitarb., THOMPSON, WIKLUND und anderen über mehrere solcher Fälle berichtet.

In Beantwortung der häufig diskutierten Frage nach der Bedeutung postoperativer kardiopulmonaler Insuffizienzerscheinungen, die über die Entwicklung eines chronischen Cor pulmonale ad exitum führen sollen, konnten wir feststellen, daß sie in dieser Form als Todesursache ausgesprochen selten vorgekommen sind. Vielmehr konnte der Nachweis für die überwiegende Häufigkeit des Rezidivtodes an Hand eines umfangreichen Obduktionsmaterials erbracht werden, während bislang meist nur allgemein-klinische Beobachtungen dieser Vermutung zugrunde lagen.

Im Einzelnen verstarben von unseren, durch Obduktion gesicherten und krebsunabhängig ad exitum gekommenen Fällen 14 Kranke an einer kardiopulmonalen Insuffizienz, welche Herzkreislauf-, Lungenarterien-ambolie- und Pneumonie-Todesfälle umfaßt. Jedoch war nur einer von diesen Fällen frei von einem Krebsrückfall. Außerdem mußte bei den durch eine fortgeschrittene Rezidivausbreitung oder durch eine schwere allgemeine Metastasierung eingetretenen Todesfällen ebenfalls mehrfach ein kardiopulmonales Versagen als letztliche Todesursache angegeben

werden. Problematisch blieb hier jedoch die Abgrenzung, inwieweit der pathologisch-anatomische Befund der Krebsausbreitung für das funktionelle Versagen verantwortlich zu machen ist. Bei der Besprechung des Krankengutes, das in der Tabelle 20 wiedergegeben wurde, wurde hierzu bereits ausführlich Stellung genommen.

Die geringe Bedeutung der kardiopulmonalen Insuffizienz als Todesursache in unserem sekundär verstorbenen Krankengut kann nicht ohne eine gewisse Einschränkung zur Beurteilung herangezogen werden. Auf einen Teil der Maßnahmen, die zur Vorbeugung kardio-respiratorischer Insuffizienzerscheinungen an unserer Klinik durchgeführt wurden, ist bereits auf Seite 35 hingewiesen worden. Darüber hinaus wurde seit 1954 neben einer allgemein ärztlichen Überwachung der Operierten eine regelmäßige medikamentöse Nachbehandlung durchgeführt. Bei Auftreten kardiopulmonaler Insuffizienzerscheinungen wurde stets eine stationäre Behandlung vorgenommen.

Bei Berücksichtigung dieser Maßnahmen erscheint die Annahme berechtigt, daß damit in unserem Krankengut die Todesursachen infolge kardiopulmonaler Insuffizienz zum Teil vermieden werden konnten. Als Schlußfolgerung ergibt sich, wie an Hand des umfangreichen Untersuchungsmaterials von 174 verstorbenen und insbesondere von 80 obduzierten Operierten überzeugend dargelegt werden konnte, daß die überwiegende Mehrheit der wegen eines Bronchuskarzinomes lungenresezierten verstorbenen Patienten am Krebsleiden zugrunde geht.

V.

ZUSAMMENFASSUNG

Der vorliegenden Arbeit, die sich mit dem Schicksal und den Todesursachen von Bronchuskarzinompatienten befaßt, liegt ein Krankengut von 263 Lungenkrebsoperierten zugrunde, die in den Jahren 1952 bis 1959 an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin einer chirurgischen Behandlung unterzogen wurden. Die unterschiedlichen Ansichten über die Todesursachen operierter Kranker hatten uns veranlaßt, im Besonderen der Frage des Karzinomrückfalls und des vom Krebs unabhängigen Todes nachzugehen. Das Schicksal von 174 an Lungenkrebs verstorbenen Kranken wurde zu diesem Zwecke einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Es wurde dabei unterschieden zwischen 40 primär und 134 sekundär verstorbenen Patienten.

Wie sich an der Zahl der primär Verstorbenen zeigen ließ, betrug die Operationsmortalität unseres gesamten Krankengutes 15,2 %. Für die Pneumonektomie konnte eine solche von 18,7 %, für die Lobektomie hingegen von 7,4 % und für die explorative Thorakotomie von 14,2 % errechnet werden. Weiterhin wurden aus dem Schrifttum entnommene Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Operationsmortalität und den Überlebensraten des eigenen Krankengutes gegenübergestellt. Im Einzelnen wurden die Todesursachen der primär Verstorbenen wiedergegeben, wobei zwischen kardiovaskulären (27), pulmonalen (12) und extrathorakalen Ursachen (1 Fall) unterschieden wurde. Weiterhin wurde in 10 von 34 Fällen primär Verstorbenen das Vorhandensein von klinisch okkulten Krebsmetastasen nachgewiesen.

Bei der zweiten Gruppe der 134 sekundär verstorbenen Patienten stützte sich die Untersuchung in erster Linie auf 80 durch Obduktion gesicherte Fälle. Bei weiteren 54 untersuchten Kranken war die Todesursache auf Grund des klinischen Befundes erhoben worden. Hier wurde bei der Auswertung der Todesursache zuerst der Zeitpunkt des Ablebens

hervorgehoben. Von den sekundär Verstorbenen kamen innerhalb des ersten Jahres 69 % und bis zum Ende des zweiten Jahres bereits 88 % ad exitum, während die restlichen 12 % in den drei weiteren postoperativen Jahren verstarben. Auf das gesamte Krankengut bezogen verstarben damit im ersten Jahr 46 %, bis zum Ende des zweiten Jahres 58 % und in den drei weiteren Jahren nurmehr 8 % aller Operierten. Die Todesursachen wurden auch hier in kardiovasculäre (23), pulmonale (34) und extrathorakale (23 Fälle) unterteilt. Bedeutungsvoller jedoch erwies sich die Tatsache, daß 77 % aller sekundär Verstorbenen am Krebsrückfall ad exitum kamen. Nur bei 23 % der sekundär verstorbenen Fälle ist für die Todesursache eine unabhängig vom Krebsleiden aufgetretene Begleiterkrankung verantwortlich gewesen. Und hiervon waren nur 9 % tatsächlich frei von Krebswachstum geblieben, während 14 % dieser Kranken früher oder später doch an dem vorhandenen Krebs verstorben wären. Im Obduktionsmaterial konnte dabei nur in zwei Fällen nach Pneumonektomie ein Fehlen von Krebswachstum morphologisch gesichert werden. Der Tod allein auf Grund kardiopulmonaler Insuffizienz ließ sich nur bei einem dieser krebsfreien Fälle nachweisen, obwohl bei 13 weiteren Fällen mit einem wenig fortgeschrittenen und für den Tod belanglosen Krebsrückfall ebenfalls eine solche Todesursache als gesichert angesehen werden mußte.

Im Gegensatz zu den Fünfjahres-Ergebnissen an Überlebenden war die Häufigkeit von Rezidiv und Metastasen bei den Verstorbenen für die Pneumonektomie und Lobektomie annähernd gleich. Ebenso wiesen Krebse mit zentraler Lokalisation kaum häufiger Rezidive auf als solche mit peripherer Lokalisation, dagegen ließ sich für letztere eine gewisse Tendenz zur häufigeren Absiedlung von Metastasen (insbesondere von Fernmetastasen) nachweisen. Vom Zelltyp abhängig traten beim Plattenepithelkarzinom Rezidive und Metastasierung seltener in Erscheinung, als dies beim undifferenzierten, kleinzelligen und Adenokarzinom beobachtet wurde. Ein Einfluß des operativen Lymphknotenbefundes auf die Häufigkeit von Rezidiven und Metastasierung ließ sich an Hand der Untersuchung bei den Verstorbenen nicht nachweisen, während im Gegensatz dazu bei Fehlen regionärer

Metastasen 36,6 %, bei Lymphknotenbefall aber nur 12,0 % an Überlebenden eine Fünfjahres-Heilung erreichten.

Es fanden sich fernerhin unter der relativ kleinen Anzahl von 10 solitären Lymphknotenrezidiven Fälle, bei denen auf Grund des Lokalbefundes und Fehlens weiterer Metastasen eine Rezidivoperation hätte erfolgversprechend sein können.

NACHTRAG

Die Nachprüfung der Differenzen zwischen zwei Prozentangaben (relativen Häufigkeiten in %) auf die Möglichkeit, daß sie lediglich durch den Zufall einer Stichprobe mit kleinen Zahlen entstanden sein könnten, erfolgte nach der Theorie alternativer Wahrscheinlichkeiten mit Hilfe folgender Formel:

Die Häufigkeiten seien q_1 und q_2 , die Gesamtzahlen der beobachteten Fälle n_1 und n_2 und die Differenz Δ der Häufigkeiten $q_1 - q_2$. Dann ist die mittlere Abweichung der Differenz

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{q_1 \cdot (100 - q_1)}{n_1} + \frac{q_2 \cdot (100 - q_2)}{n_2}}$$

Man bezeichnet eine Differenz als nicht signifikant, wahrscheinlich signifikant und sicher signifikant und nimmt die Abgrenzung dieser Begriffe mittels ganzzahliger Vielfacher von s_{Δ} vor. Der Quotient $t = \frac{\Delta}{s_{\Delta}}$ gibt an, um wieviele Male Δ größer ist als s_{Δ} .

Eine Differenz ist nicht signifikant, wenn $\Delta < 2 s_{\Delta}$ oder $t < 2$ ist. Eine Differenz ist wahrscheinlich signifikant, wenn $2 s_{\Delta} < \Delta < 3 s_{\Delta}$ oder $2 < t < 3$. Eine Differenz ist sicher signifikant, wenn $\Delta > 3 s_{\Delta}$ oder $t > 3$ ist.

Nach: FREUDENBERG, Karl -

Grundriß der Medizinischen Statistik.

1962 - Schattauer Verlag Stuttgart.

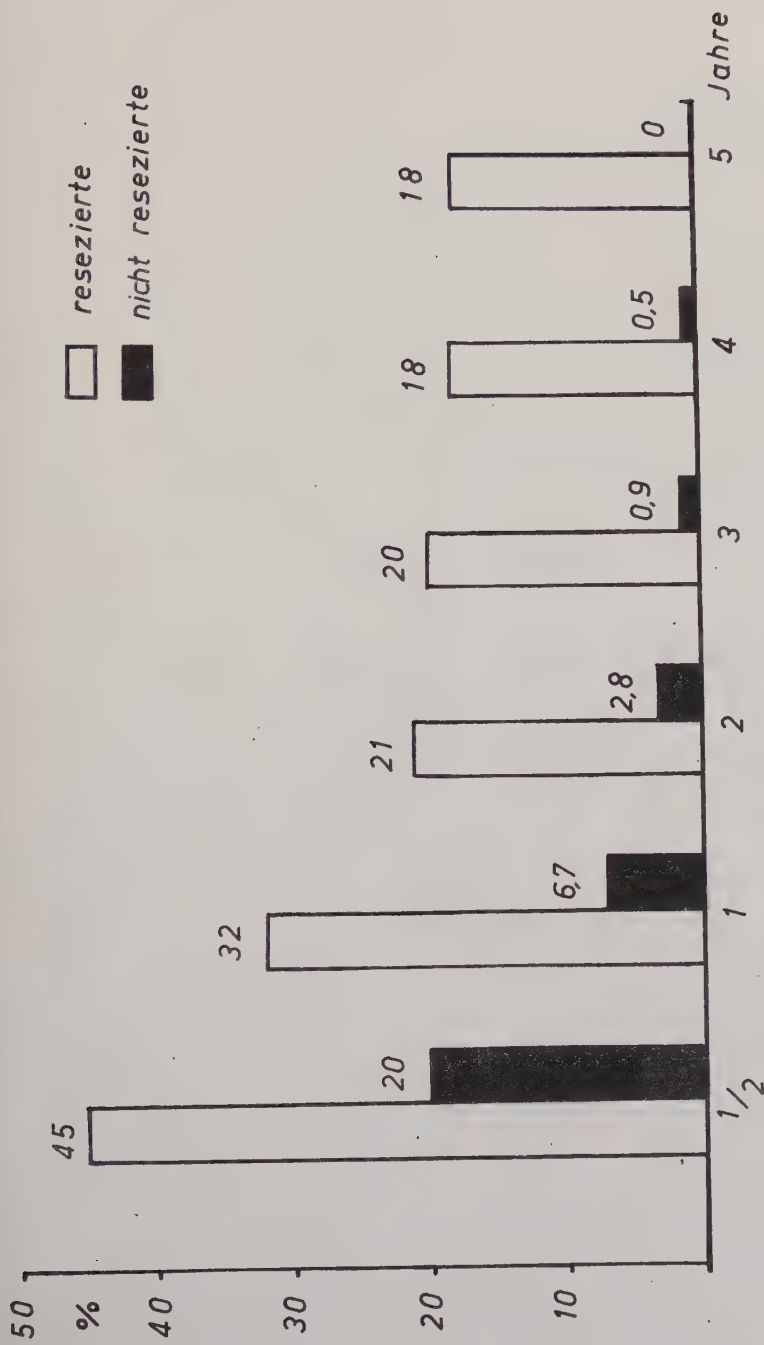
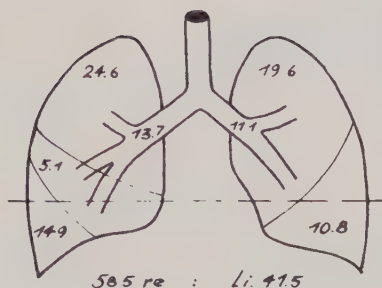


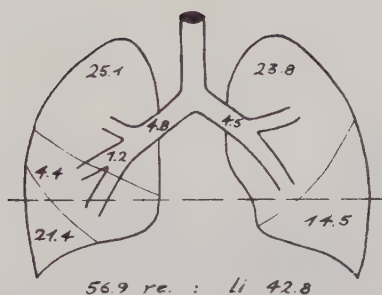
Fig. 1 - Vergleich der Überlebensraten von resezierten und nicht resezierten Kranken.
nach OCHSNER, deBACKEY, deCAMP and RAY 1952.



DÜBEN
619 obduzierte
Fälle 1930-54.

Oberlappen + ML
49.3

Unterlappen
25.7



Sammelstatistik
MÜLLY
operierte Fälle.

Oberlappen + ML
53.3

Unterlappen
35.9

Fig. 2 - Tumorlokalisation im Lungenschema
in % nach DÜBEN (1955) und MÜLLY (1956).

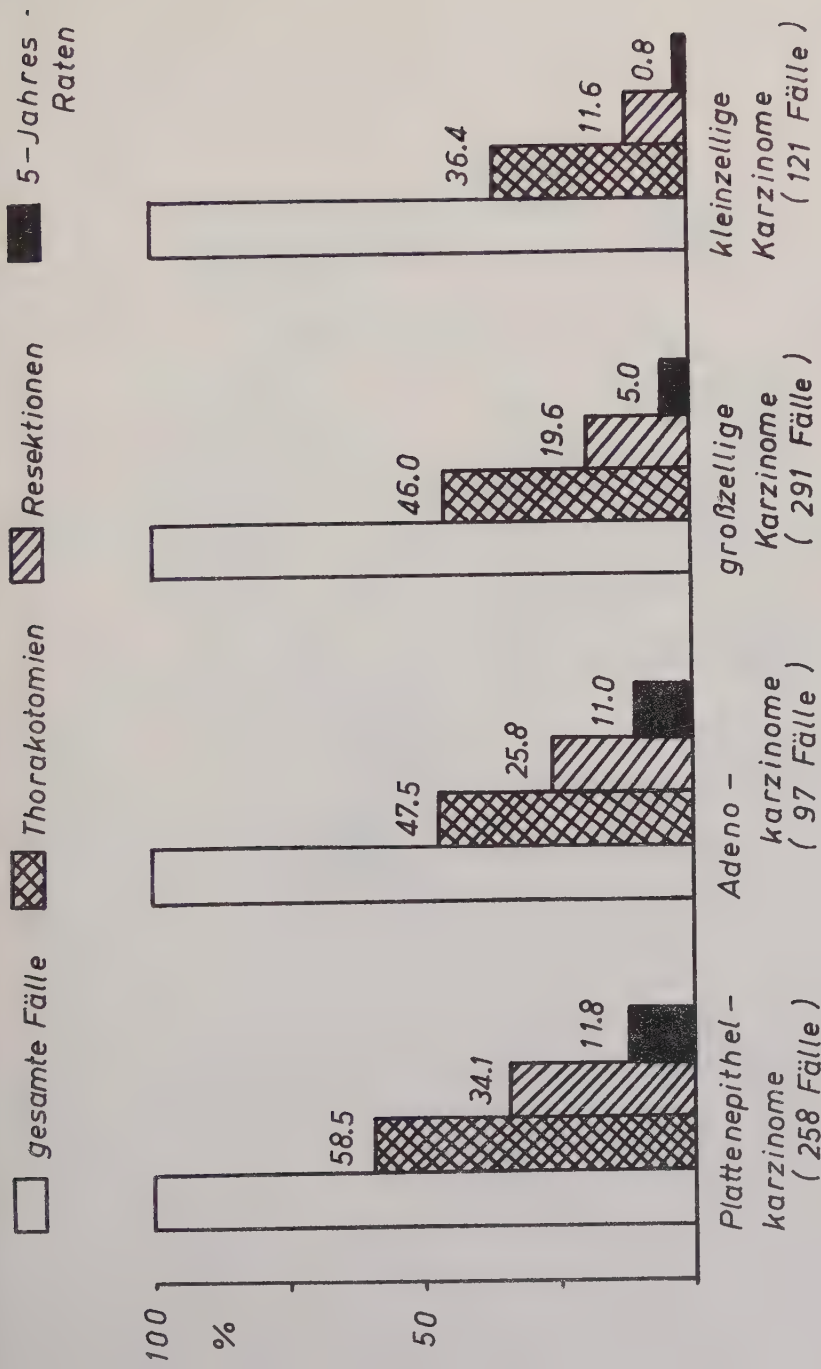
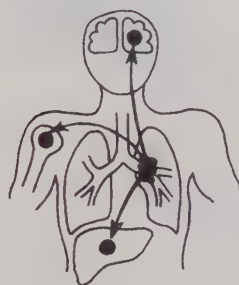
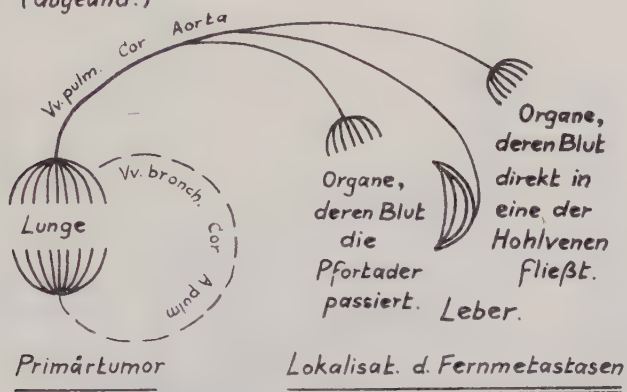


Fig. 3 - Zelltyp und Prognose.

nach KIRKLIN, McDONALD u.M. 1955

Kreislaufschema für die Verschleppung von
primären Geschwülsten der Lunge n. WALTHER
(abgeänd.)



Metastasierungstyp I
nach WALTHER:
Lungen- oder
Pulmonalis-Typ.

Fig. 4 - Ausbreitung hämatogener Metastasen
von Primärtumoren der Lunge nach WALTHER.

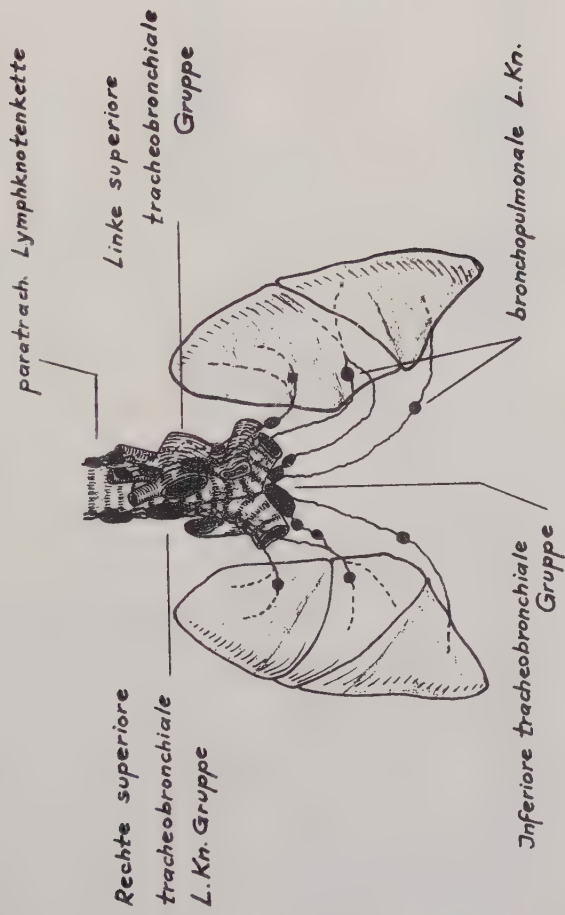


Fig. 5 - Die abführenden Lymphwege der Lungen.
nach ROUVIÈRE.

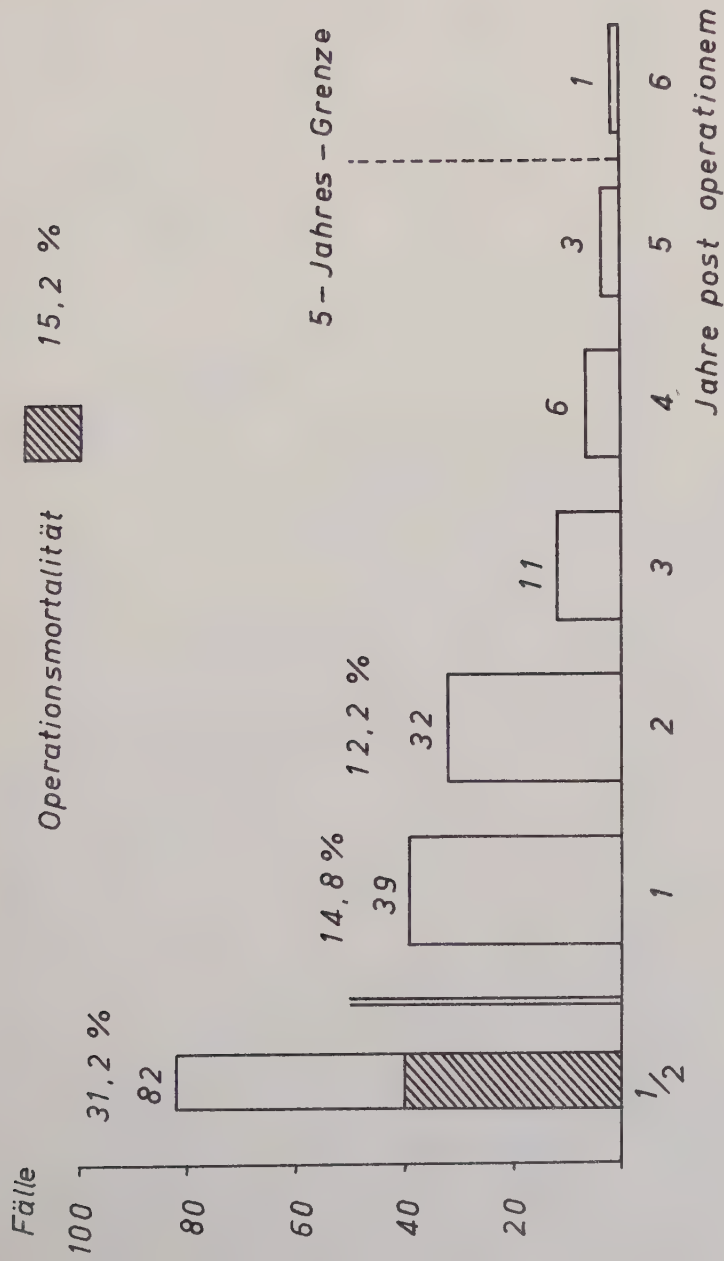


Fig. 6 - Sterbezeitpunkt von 174 Verstorbenen (66,2 % der 263 Resezierten).

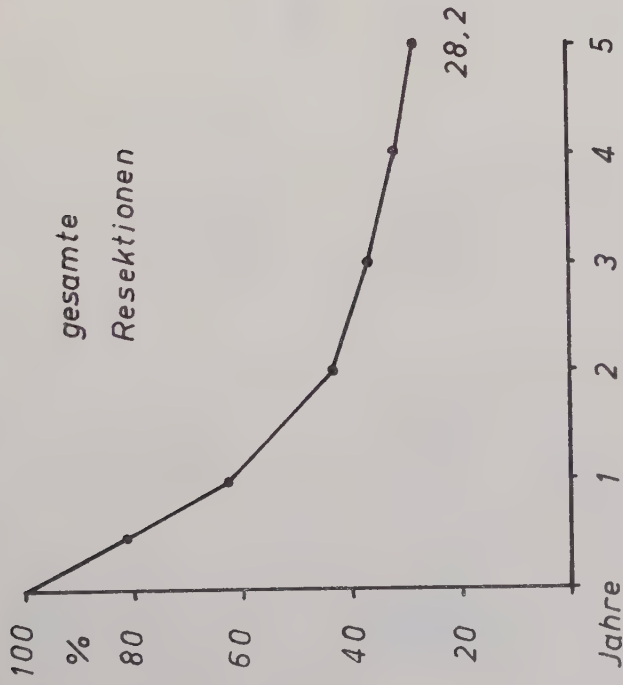
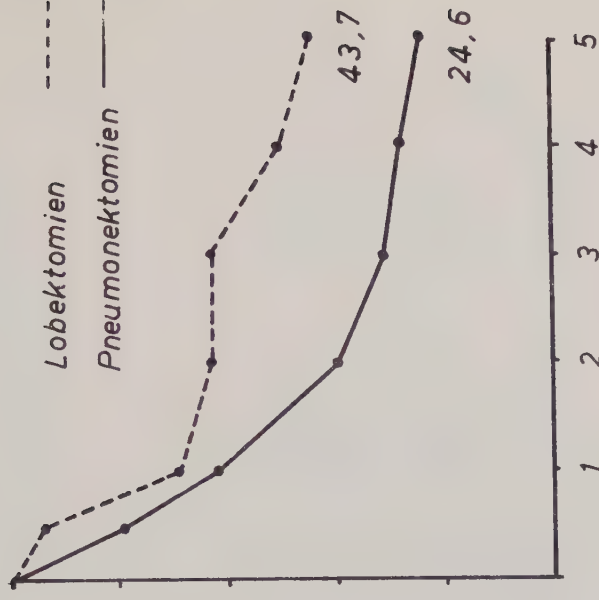


Fig. 7a - Überlebenskurve
von 78 Resektionen
1952 - 1955



b - Überlebenskurven von 61 Pneumonektomien und 16 Lobektomien
1952 - 1955

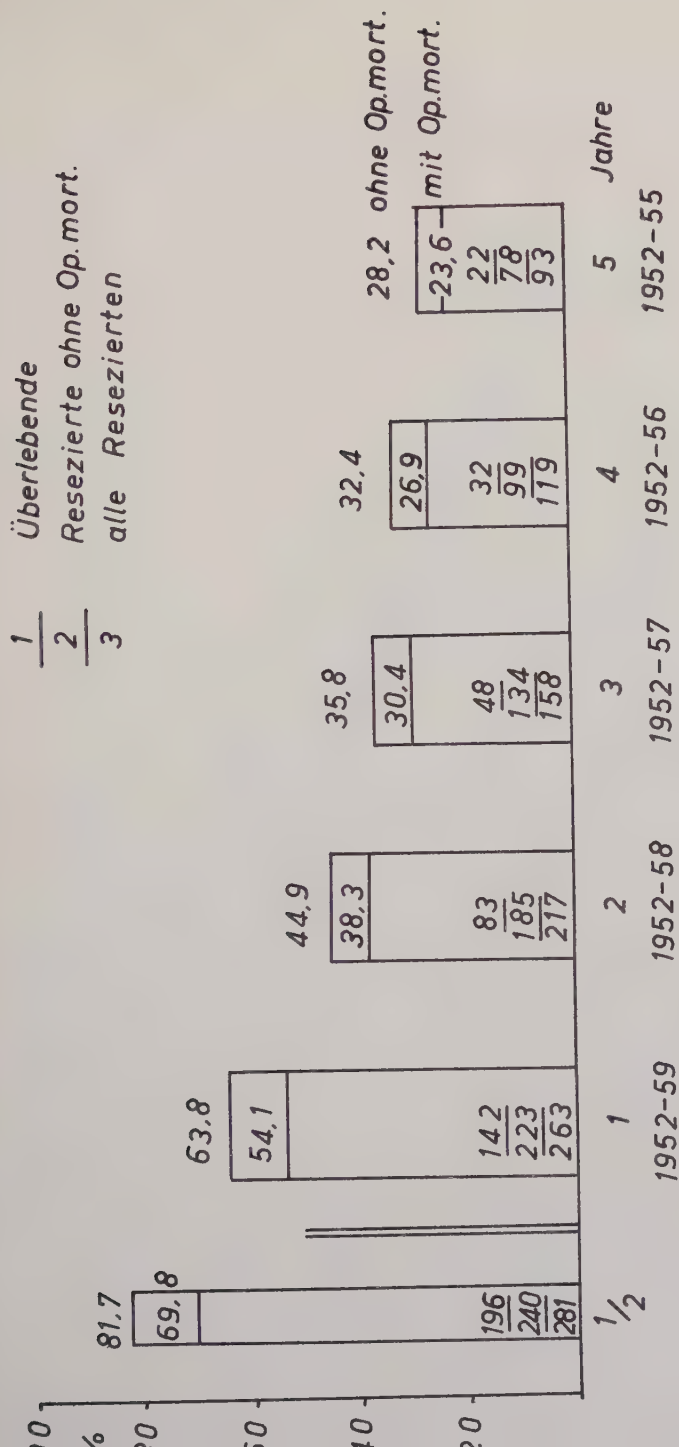


Fig. 8 - Überlebensraten aller Resezierten :
kumulativ dargestellt mit und ohne Einschluß der
Operationsmortalität.

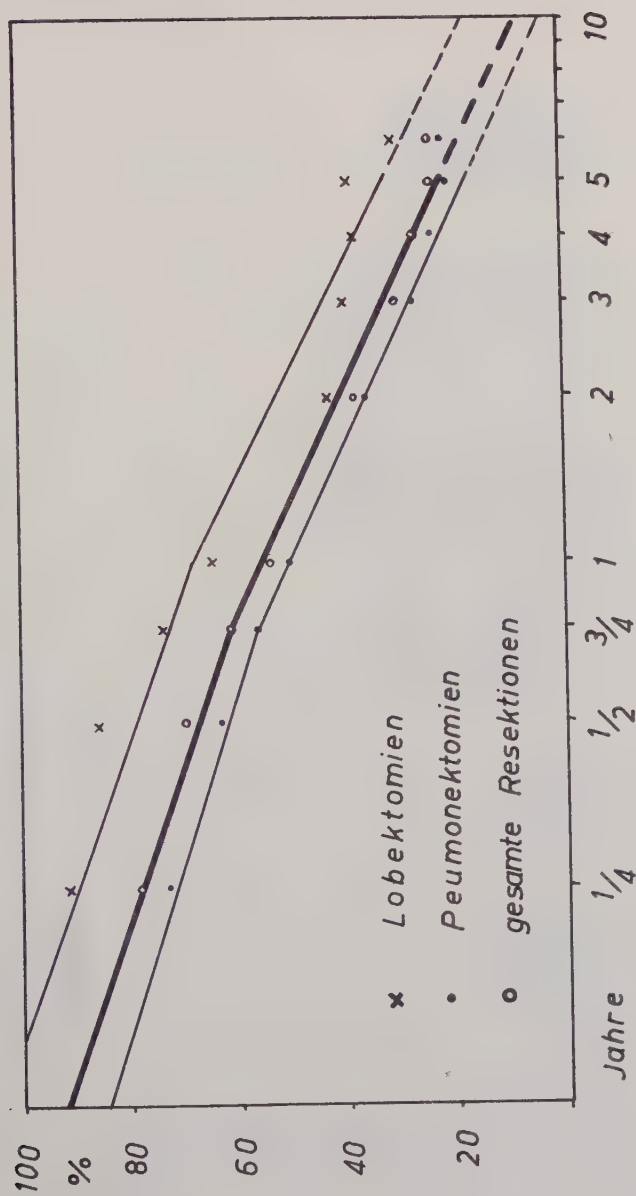


Fig. 8 a - Kumulative Absterbekurve für alle Resezierten und für Pneumonektomien und Lobektomien.

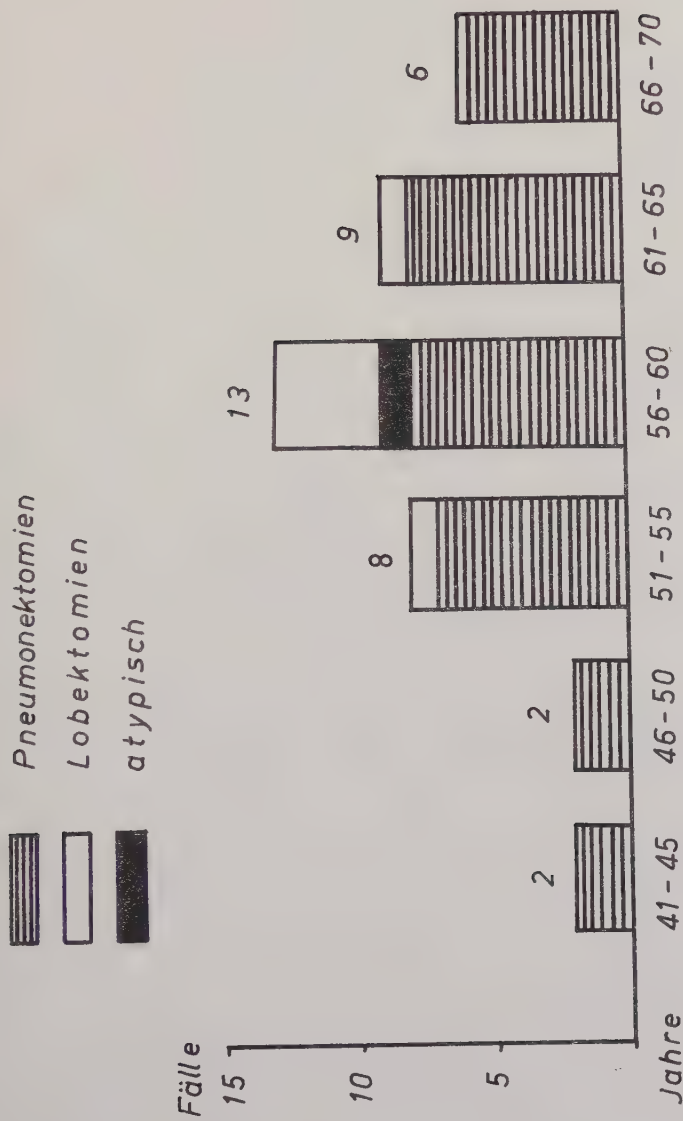
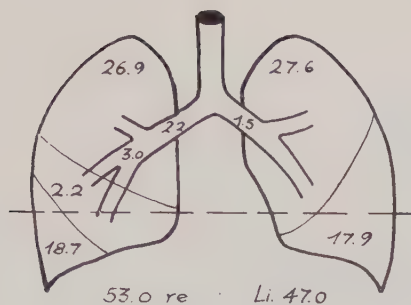


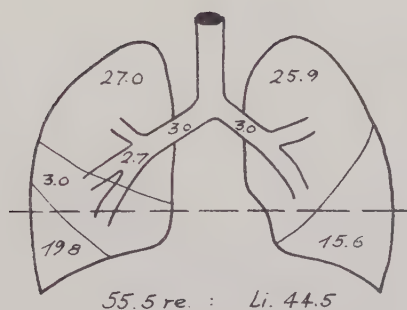
Fig. 9 - Altersverteilung von 40 primären Todesfällen .



134 Später-
verstorbene
der
Resezierten.

Oberlappen + ML
56.7

Unterlappen
36.6



263
Resezierte
(1952 - 1959).

Oberlappen + ML
55.9

Unterlappen
35.4

Fig. 10 - Tumorlokalisation im Lappenschema
in % für alle Operierten und Verstorbenen.

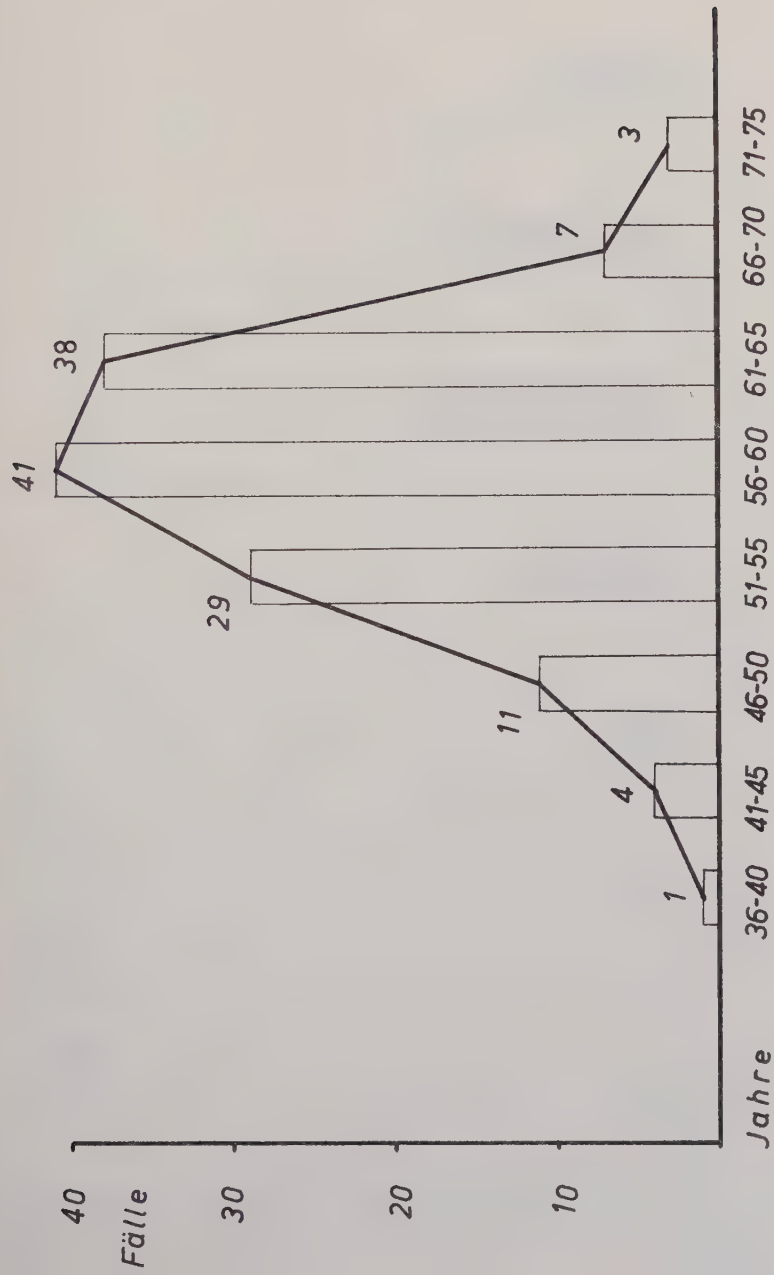


Fig. 11 - Altersverteilung der späterverstorbenen Resezierten (134 Fälle).

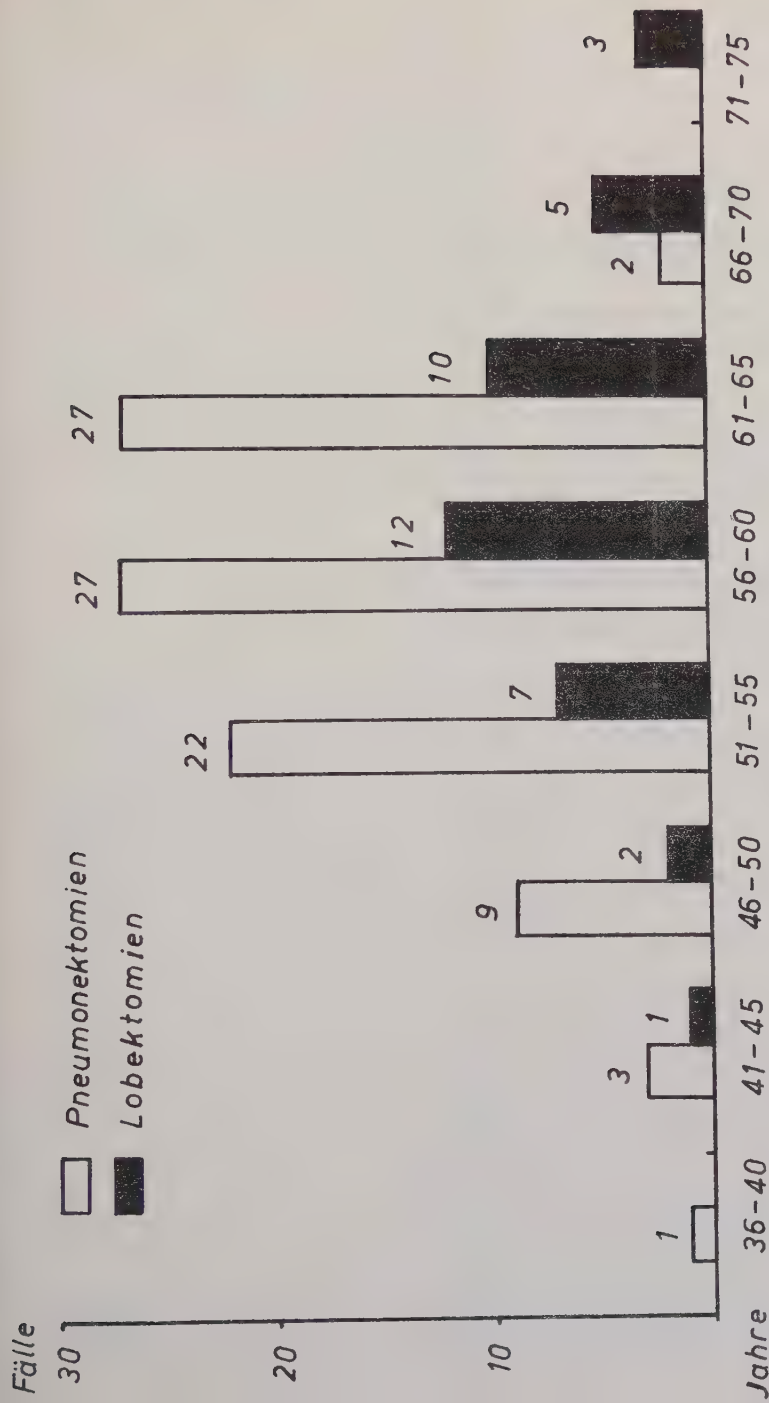


Fig. 12 - Altersverteilung von Pneumonektomien und Lobektomien
(131 Fälle)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- | | |
|---|--|
| v. ALBERTINI | Histologische Geschwulstdiagnostik.
G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1955. |
| ALLEN, C.I. und
F.J. SMITH | Primary carcinoma of the lung with a
report of a case treated by operation.
Surg., Gynec. & Obstet. <u>55</u> , 151 (1932) |
| ALLISON, P.R. | Intrapericardial approach to the lung
root in the treatment of bronchial car-
cinoma by dissection pneumonectomy.
J.Thor.Surg. <u>15</u> , 99 (1946) |
| ANACKER, H. | Änderung der chirurgischen Stadienein-
teilung und Einheitlichkeit der histolo-
gischen Einteilung der Lungenkrebse.
Strahlentherapie <u>117</u> , 156 (1962) |
| AYLWIN, J.A. | Avoidable vascular spread in resection
for bronchial carcinoma.
Thorax <u>6</u> , 250 (1951) |
| BALLANTYNE, A.J.,
O.Th. CLAGETT und
J.R. McDONALD | Vascular invasion in bronchiogenic
carcinoma.
Thorax <u>12</u> , 294 (1957) |
| BARTHEL, H. | Ergebnisse nach Lungenresektion beim
Bronchialkarzinom.
Thoraxchir. <u>1</u> , 337 (1953) |
| BAUER, K.H. | Das Krebsproblem.
J.Springer Verlag, Berlin, 1949. |
| BECKER, J. | Der Bronchialkrebs aus der Sicht
des Strahlentherapeuten.
Krebsforsch.und Krebsbekämpfung,
III, Sdbd. zur Strahlentherapie,
Bd. <u>41</u> , 59 (1959) |
| BELCHER, J.R. | Lobectomy for bronchial carcinoma.
Lancet <u>270</u> , I, 349 (1956) |
| BIGNALL, J.R. und
A.J. MOON | Survival after lung resection for
bronchial carcinoma.
Thorax <u>10</u> , 183 (1955) |

- BJÖRK, V.O. Broachiogenic carcinoma.
Acta Chir.Scand. 95, Suppl. 123, 1 (1947)
- BOGARDUS, G.M.,
W.E. ADAMS und
E.J. PHILLIPS Bronchiogenic carcinoma.
II. The correlation of pathologic characteristics and clinical manifestation in unresectable and anexplored postmortem lung tumors.
J.Thor.Surg. 19, 699 (1950)
- BOYD, W. Pathology for the surgeon.
W.B. Saunders & Co., 7. Auflg. 1955
Philadelphia - London.
- BOYD, D.P. The choice of operation in
pulmonary cancer.
Surg., Gynec. & Obstet. 112, 369 (1961)
- BOYD, D.P., M.J. SMEDAL, Carcinoma of the lung.
H.B. KIRTLAND, G.E. KELLEY J.Thor.Surg. 28, 392 (1954)
und J. TRUMP
- BROCK, Sir R. siehe bei MASON (Symposium)
- BROCK, Sir R. und
L.L. WHYTEHEAD Radical pneumonectomy for
bronchial carcinoma.
Brit.J.Surg. 43, 8 (1955)
- BÜCHNER, F. Spezielle Pathologie.
Urban & Schwarzenberg, 2. Auflg. 1956
München - Berlin.
- BURFORD, T.H., S.CENTER, Results in the treatment of
T.B. FERGUSON und
H.J. SPJUT bronchiogenic carcinoma.
J.Thor.Surg. 36, 316 und
Disk. 324 (1958)
- CAIN, H. Aerogene intrapulmonale Geschwulst-
ausbreitung.
Zschr.f.Krebsforsch. 62, 337 (1958)
- CAPELLINI, G. und
G. OLIVA Considerazioni sui risultati a distanza
del trattamento chirurgico del cancro
del polmone.
Archivio di Chirurgia del Torace
14, 671 (1957)
- CARLSON, H.A. und
H.C. BALLON The operability of carcinoma of the lung.
J.Thor.Surg. 2, 323 (1933)

- CHURCHILL, E.D. The surgical treatment of carcinoma of the lung.
J.Thor. Surg. 2, 254 (1933)
- CHURCHILL, E.D.,
R.H. SWEET, J.G. SCANNEL
und E.W. WILKINS Further studies in the surgical management of carcinoma of the lung (1950-1957).
J.Thor. Surg. 36, 301 (1958)
- CHURCHILL, E.D.,
R.H. SWEET, L.SOUTTER
und J.G. SCANNEL The surgical management of carcinoma of the lung.
J.Thor.Surg. 20, 349 (1950)
- CLAGETT, O.Th. zit. bei MASON
- CLELAND, W.P. in: Neoplastic diseases at various sites.
Vol.I. Carcinoma of the lung, surgical treatment.
ed.by SMITHERS, D.W. et al., 1958
E. & S. Livingstone, Edinburgh u. London.
- COCCHI, U. Woran stirbt der Krebskranke.
Strahlentherapie 69, 503 (1941)
- COLLIER, F.C.D.,
R.H. KYLE, H.T. ENTERLINE,
T. TRISTAN und R. GREENING Pulmonary carcinoma: correlation between morphology and survival.
Am.J.Path. 33, 582 (1957)
- COLLIER, F.C.D.,
W.S. BLAKEMORE,
R.H. KYLE,
H.T. ENTERLINE,
C.K. KIRBY und J. JOHNSON Carcinoma of the lung: factors which influence five year survival with special reference to blood vessel invasion.
Ann.Surg. 146, 417 (1957)
- COLLINS, N.P. Bronchiogenic carcinoma.
Importance of the cell type.
A.M.A. Arch.Surg. 77, 925 (1958)
- CORNING, H.K. Lehrbuch der topographischen Anatomie.
23. Auflage 1946
Springer Verlag Berlin
- DICK, W. Carcinomrezidivoperationen.
Langenbecks Archiv 284, 460 (1956)
- DIETRICH, A. Lungenkarzinom mit Ausbreitung in Form einer diffusen Krebspneumonie.
Zschr.f.Krebsforsch. 51, 295 (1941)

- DORMANN, E. Die vergleichende geographisch-pathologische Reichskarzinomstatistik 1925-1933. Zschr.f.Krebsforsch. 45, 471 (1937)
- DÜBEN, M. Über den Gestaltwandel des Bronchialcarcinoms in den letzten 25 Jahren. Inauguraldissertation Freie Universität Berlin 1955.
- EDWARDS, A. T. Surgical treatment of intrathoracic new growths. Brit. Med. J. I, 827 (1932)
- EINFALT, W. Vergleichende Krebs-Sektionsstatistik in Bayern 1945-1950. Zschr.f.Krebsforsch. 58, 711 (1952)
- ENGELMAN, R. M. und W. L. McNAMARA Bronchiogenic carcinoma. J. Thor. Surg. 27, 227 (1954)
- FISCHER, W. Der Lungenkrebs. Zbl. Path. 85, 193 (1949)
- FISCHER, W. Disk. Bemerkg. Krebsforsch. und Krebsbekämpfung, Bd. III Sdbd. zur Strahlentherapie 41, 83 (1959)
- FREY, E. K. und H. LÜDECKE in: Handbuch der Thoraxchirurgie, Bd. II. Springer Verlag Berlin, 1958.
- GAGNON, E. D. und C. GELINAS-MACKEY Prognosis in lung cancer surgery based on blood vessel invasion. Canad. J. Surg. 2, 156 (1959)
- GALUZZI, S. und P. M. PAYNE Bronchial carcinoma: a statistical study of 741 necropsies with special reference to the distribution of blood-borne metastasis. Brit. J. Cancer 9, 511 (1955)
- GEBAUER, P. W. The differentiation of bronchiogenic carcinoma. J. Thor. Surg. 10, 373 (1941)
- GEISSENDÖRFER, R. Erfahrungen bei der Behandlung von 500 Lungenkarzinomen. Langenbecks Archiv 282, 496 (1955)

- GIBBON, J.H. Disk.Bemerkg.
J.Thor.Surg. 17, 315 (1948)
- GIBBON, J.H.,
F.F. ALLBRITTEN,
J.Y. TEMPLETON und
Th. F. NEALON Cancer of the lung. An analysis of 532
consecutive cases.
Ann.Surg. 138, 489 und Disk.496 (1953)
- GIBBON, J.H.,
J.Y. TEMPLETON und
Th.F. NEALON Factors which influence the long term
survival of patients with cancer of the lung.
Ann. Surg. 145, 637 (1957)
- GIFFORD, J.H. und
J.K.B. WADDINGTON Review of 464 cases of carcinoma of lung
treated by resection.
Brit.Med.J. I, 723 (1957)
- GRAHAM, E.A. Disk.Bemerkg.
J.Thor.Surg. 17, 315 (1948)
- GRAHAM, E.A. Primary carcinoma of the lung or bronchus.
Ann.Surg. 103, 1 (1936)
- GRAHAM, E.A. und
J.J. SINGER Successful removal of an entire lung
for carcinoma of the bronchus.
J.A.M.A. 101, 1371 (1933)
- GRIESS, D.F.,
J.R. McDONALD und
O.Th. CLAGETT The proximal extension of carcinoma of
the lung in the bronchial wall.
J.Thor.Surg. 14, 362 (1945)
- GRÜNERT, R.D. und
B. LIMSUWAN Ergebnisse der Behandlung des Brön-
chialkarzinoms.
Med.Welt 6, 317 (1960)
- HABEIN, H.C.,
J.R. McDONALD und
O.Th. CLAGETT Recurrent carcinoma in the bronchial
stump.
J.Thor.Surg. 31, 703 (1956)
- HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie
und der pathologischen Anatomie.
24./25.Auflg., 1960
Springer Verlag Berlin.
- HANBURY, W.J. Pathological factors in the prognosis of
bronchial carcinoma following surgical
excision.
Tubercle 40, 257 (1959)

- HEAD, J.R. Disk, Bemerkg.
J.Thor.Surg. 17, 320 (1948)
- HELLRIEGEL, W. Bericht über 1000 bestrahlte Bronchial-
karzinome.
Krebsforsch.und Krebsbekämpfung, III. Bd.
Säbd. zur Strahlentherapie 41, 95 (1959)
- HESS, F. Ätiologie und Therapie der Bronchial-
karzinome.
Med.Welt 34, 1664 (1961)
- HINSON, K.F.W. und Involvement of the pulmonary veins by
H.C. NOHL: bronchiogenic carcinoma.
Brit.J.Dis.Chest. 54, 54 (1960)
- HOESSLY, G.F. Über Differenzierung in Oat-cell-
Karzinomen der Lunge.
Schwz. Zschr.Path. Bact. 10, 302 (1947)
- JAGDSCHIAN, V. Vortrag vor der Berliner Röntgengesell-
schaft am 7.2.1961; Die chirurgische
Behandlung intrathorakaler Tumoren.
- JAGDSCHIAN, V. Möglichkeiten einer graduellen Minderung
funktioneller Spätfolgen nach Pneumonek-
tomie.
Habilitationsschrift Freie Universität
Berlin 1961.
- JAGDSCHIAN, V. und Zur Diagnostik intrathorakaler Tumoren.
M. HERINK Münch.Med.Wschr. 102, 775 (1960)
- JAGDSCHIAN, V., Die Bedeutung der postoperativen mediasti-
G. NEUHAUS nalen Verziehung beim Bronchuskarzinom.
W. GRAUMANN Chirurg 29, 199 (1958)
- JEUTHER, A., H.KOEPER Die bösartigen Geschwülste, Lungenkrebse
und H. PIONTEK und tödlichen Lungenembolien unter den
Prager Leichenöffnungen 1894-1943.
Virchows Archiv 314, 242 (1947)
- JOHNSON, J., Should we insist on "radical pneumonec-
C.K. KIRBY tomy" as a routine procedure in the treat-
W.S. BLAKEMORE ment of carcinoma of the lung.
J.Thor.Surg. 36, 309 (1958)

- JONES, J. C., J. L. ROBINSON
und B. W. MEYER Primary bronchiogenic carcinoma of lung.
A. M. A. Arch. Surg. 70, 265 (1955)
- KAHLAU, G. Der Lungenkrebs.
Ergeb. Path. 37, 258 (1954)
- KIRKLIN, J. W.,
J. R. McDONALD,
O. Th. CLAGETT,
H. J. MOERSCH und R. P. GAGE Bronchiogenic carcinoma: cell type and
other factors relating to prognosis.
Surg., Gynec. & Obstet. 100, 429 (1955)
- KOCH, O. Pathologische Anatomie des Lungenkrebses.
Verh. Deut. Ges. Inn. Med. 57, 285 (1951)
- LANGE-CORDES, E. Die intramuköse Ausbreitung der Bron-
chialkarzinome.
Thoraxchir. 4, 327 (1956)
- LANGSTON, H. T.,
J. F. LAWS, E. A. McGREW,
C. HEIDENREICH und
M. D. SLOMSKI The incidence of blood vessel invasion
in bronchiogenic carcinoma.
Surg., Gynec. & Obstet. 107, 704 (1958)
- LAUSTELA, E. Regional lymph node metastasis in
primary bronchiogenic carcinoma.
Ann. Chir. Gyn. fenniae 47, Suppl. 80, 1 (1958)
- LESCHKE, H. Die Zunahme des Bronchialkarzinoms in
einer Sektionsstatistik (1895-1950)
Virchows Arch. 321, 101 (1952)
- LETTERER, E. Allgemeine Pathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1959
- LINDER, F. Broachialkrebs.
Krebsforsch. und Krebsbekämpfung, Bd. III
Sdbd. zur Strahlentherapie 41, 51 (1959)
- LINDER, F. Die Behandlung der Lungengeschwülste
aus chirurgischer Sicht.
Deut. Med. J. 12, 463 (1961)
- LINDER, F. und
M. HERINK Zur chirurgischen Behandlung des
Bronchial-Carcinoms.
Berliner Med. 10, 101 (1959)
- LINDER F. und
V. JAGDSCHIAN Rundherde der Lunge.
Langenbecks Arch. 292, 371 (1959)

- LINDER, F. und
V. JAGDSCHIAN
Der pulmonale Rundherd.
Monatskurse ärztl. Fortbild. 10, 214 (1960)
- LINDER, F. und
W. SCHÜTZ
Die Klinik und Therapie des Bronchial-
Carcinoms aus chirurgischer Sicht.
Ärztl. Wschr. 42, 929 (1956)
- LÜDECKE, H.
Bronchialcarcinom und Obstruktions-
pneumonitis.
Langenbecks Archiv 277, 36 (1953)
- LUMSDEN, C.E.
Pulmonary carcinoma.
Glasgow Med. J. 131, 57 (1939)
- MANZOCCHI, L.
Zweifache sukzessive Lokalisation von
Lungentumor, behandelt durch Exhairesese.
Chirurgia 12, 327 (1957), Milano.
ref. in: Zentr. Org. ges. Chir. 152, 167 (1958)
- MASON, G.A.
The present position relating to cancer
of the lung.
Thorax 15, 1 (1960), Oxford symposium.
- MAURER, H.-J.
Zur Strahlentherapie des Bronchial-
karzinoms.
Krebsforsch. und Krebsbekämpfung, Bd. III.
Sdbd. zur Strahlentherapie 41, 88 (1959)
- MEADE, R.H.
Disk. Bemerkg.
J. Thor. Surg. 36, 324 (1958)
- MEESEN, H.
Morphologische Beiträge zum Problem
des Lungenkrebses.
Ärztl. Forsch. 8, 481 (1954)
- MEYER, K.K.
Direct lymphatic connections from the
lower lobes of the lung to the abdomen.
J. Thor. Surg. 35, 726 (1958)
- MOST, A.
Untersuchungen über die Lymphbahnen
an der oberen Thoraxapertur und am
Brustkorbe.
Arch. Anat. Entw. gesch. Jahrg. 1908, 1
- MÜLLY, K.
Geschwülste der Lunge, Pleura und
Brustwand.
Handbuch der Inn. Med. Bd. IV/4-Teil. III
Springer Verlag Berlin 1956

- NEUHOF, H. und
A.H. AUFSES
Cancer of the lung.
Interval and late results of operation in
relation to topographie and gross pathology.
J.Thor.Surg. 17, 297 (1948)
- OBIDITSCH-MAYER, J. und
E. STRAHBERGER
Klinik, anatomisches Verhalten und Prog-
nose des Bronchialcarcinoms.
Langenbecks Archiv 271, 281 (1952)
- OCHSNER, A.
Disk.Bemerkg.
J.Thor.Surg. 36, 324 (1958)
- OCHSNER, A. und
M.DeBACKEY
Significance of metastasis in primary
carcinoma of the lungs.
J.Thor.Surg. 11, 357 (1941)
- OCHSNER, A., M.DeBACKEY,
P.T.DeCAMP und Ch.R.RAY
Primary bronchiogenic carcinoma.
Acta Unio internat.cancr. 8, 482 (1952)
- OCHSNER, A., M.DeBACKEY,
Ch.E. DUNLAP und
I.RICHMAN
Primary pulmonary malignancy, factors
influencing survival.
J.Thor.Surg. 17, 573 (1948)
- OCHSNER, A.,
R.J. SCHRAMMEL, J.BLALOCK,
J.H.KEELING und J.HALEY
Carcinoma of the lung.
A.M.A.Arch.Surg. 74, 642 (1957)
- OLCOTT, Ch.T.
Cell types and histological patterns
in carcinoma of the lung.
Observations on the significance of tumor
containing more than one type of cell
Am.J.Path. 31, 975 (1955)
- OVERHOLT, R.H. und
J.A. BOUGAS
Fifty-one cases of lung cancer with
five-year survival.
J.A.M.A. 161, 961 (1956)
- OVERHOLT, R.H. und
J.A. BOUGAS
Common factors in lung cancer survivors.
J.Thor.Surg. 32, 508 und Disk.517 (1956)
- OVERHOLT, R.H.,
J.A. BOUGAS und
F. WOODS
Surgical treatment of lung cancer found
on x-ray survey.
New Engl.J.Med. 252, 429 (1955)
- OVERHOLT, R.H. und
I.C. SCHMIDT
Survival in primary carcinoma of the
lung.
New.Engl.J.Med. 240, 491 (1949)

- PAULSON, D.L. Survival rates following resection for bronchiogenic carcinoma. Ann.Surg. 146, 997 (1957)
- PHILLIPS, F.J.,
C.E. BASINGER und
W.E. ADAMS Bronchiogenic carcinoma. J.Thor.Surg. 19, 681 (1950)
- PRÁŠIL, K. Die Bronchialcarcinome nach Untersuchungen am Sektions- und Operationsmaterial des II. Pathologisch-anatomischen Institutes Prag aus den Jahren 1946-1952. Českoslov. Onkol. 1, 39 (1954)
ref. in: Ber. Path. 27, 48 (1955)
- RABIN, C.B. und
H. NEUHOF A topographic classification of primary cancer of the lung. J.Thor.Surg. 4, 147 (1934)
- REABURN, C. Primary carcinoma of peripheral bronchi. Lancet 2, 474 (1951)
- REICH, Th. und
H.R. SCHINZ Warum haben die Alterskurven beim Karzinom manchmal einen Gipfel. Dtsch. Med. Wschr. 82, 875 (1957)
- RIENHOFF, W.F. Pneumonectomy: Preliminary report of operative technique in two successful cases. Bull. Johns Hopkins Hosp. 53, 390 (1933)
- RIENHOFF, W.F. The present status of the surgical treatment of primary carcinoma of the lung. Ann.Surg. 125, 541 (1947)
- RIGLER, L.G. A roentgen study of the evolution of carcinoma of the lung. J.Thor.Surg. 34, 283 (1957)
- ROBINSON, J.L.,
J.C. JONES und
B.W. MEYER Indication for lobectomy in the treatment of carcinoma of the lung. J.Thor.Surg. 32, 500 (1956)
- RÖSSLE, R. Über die Metastasierung bösartiger Geschwülste auf dem Schleimhautwege und ihre Bedeutung für das Problem der Malignität. Virchows Archiv 316, 501 (1949)

- ROUVIÈRE, H. Anatomie des lymphatiques de l'homme.
Masson et Cie., Paris, 1932.
- SALZER, G. Vorschlag einer Einteilung des Bronchial-
karzinoms nach pathologisch-anatomisch-
klinischen Gesichtspunkten.
Wiener Med. Wschr. 101, 102 (1951)
- SALZER, G. Die chirurgische Behandlung der
Lungentumoren.
Strahlentherapie 106, 96 (1958)
- SALZER, G., M. WENZL,
R. H. JENNY und A. STANGL Das Bronchuskarzinom.
Springer Verlag Wien, 1952.
- SALZER, G. und Erfahrungen nach 500 Resektionen wegen
P. WURNIG Bronchuskarzinom.
Bruns Beitr. 193, 369 (1956)
- SAUERBRUCH, F. Die operative Entfernung von Lungen-
geschwülsten.
Zbl. Chir. 53, 852 (1926)
- SCHABAD, L. M. und Zur Frage der Todesursachen bei
R. W. GORIAINOWA Krebskranken.
Zschr. Krebsforsch. 33, 348 (1931)
- SCHMÄHL, D. Experimentelle Untersuchungen über
den Mechanismus der hämatogenen
Metastasierung beim Krebs.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 607 (1961)
- SCHNEIDER, E. K. Über cytologische und histologische
Verschiedenheiten des Bronchial-
carcinoms an den Orten seiner Ent-
stehung und seiner Metastasierung.
Beitr. path. Anat. 118, 339 (1957)
- SCHÜTZ, W. Narbenkrebs der Lunge nach Thorax-
schußverletzung.
Langenbecks Archiv 284, 197 (1956)
- SCHWAIGER, M. Zur Indikationsbegrenzung der Resek-
tionstherapie beim Bronchialkarzinom.
Chirurg 24, 97 (1953)
- SELLORS, T. H. Results of surgical treatment of
carcinoma of the lung.
Brit. Med. J. 1, 445 (1955)

- STRAUSS, B. und
C.V. WELLER
Bronchiogenic carcinoma.
A.M.A.Arch.Path. 63, 602 (1957)
- SUKIENNIKOW, W.
Topographische Anatomie der bronchialen
und trachealen Lymphdrüsen.
Inauguraldissertation Berlin 1903
- TALKE, L.
Zur Kenntnis der Lymphgefäßneubildung
in pleuritischen Schwarten.
Beitr.path.Anat. 32, 106 (1902)
- TAYLOR, A.B. und
J.A.H. WATERHOUSE
Prognosis for bronchial carcinoma.
Thorax 5, 257 (1950)
- THOMAS, C.P.
Der Lungenkrebs.
Dtsch.Med.Wschr. 82, 1289 (1957)
- THOMPSON, V.C.
siehe bei MASON (Symposium)
- TOFT, G.
The significance of the histological
types in diagnosis and prognosis of
bronchiogenic carcinoma.
Acta Path.Microbiol.Scand.Suppl.
105, 219 (1955)
- TUTTLE, W. McC. und
N.A. WOMACK
Bronchiogenic carcinoma; a classification
in relation to treatment and
prognosis.
J.Thor.Surg. 4, 125 (1934)
- WÄTJEN, J.
Zur Kenntnis der Metastasierung bösar-
tiger Gewächse auf den Schleimhautwegen.
Zbl.Path. 92, 222 (1954)
- WALTHER, H.E.
Krebsmetastasen.
Benno Schwabe Verlag Basel 1948.
- WALTER, J.B. und
D.M. PRYCE
The histology of lung cancer.
Thorax 10, 107 (1955)
- WALTER, J.B. und
D.M. PRYCE
The site of origin of lung cancer and
its relation to histological type.
Thorax 10, 117 (1955)
- WATSON, W.L.
Carcinoma of the lung with five-year
survival.
J.Int.Coll.Surg. 26, 750 (1956)

WEBER, K. und
G. NOLL

Über die Zunahme des Bronchial-
carcinoms im Sektionsmaterial des
Frankfurter Pathologischen Instituts
von 1932-1951.

Zschr. Krebsforsch. 58, 364 (1952)

WENZL, M., H. DENCK
und P. WURNIG

Über die Häufigkeit okkultter Fern-
metastasen bei klinisch operablen
Bronchialcarcinomen.

Thoraxchir. 4, 101 (1956)

WIKLUND, Th.

Bronchiogenic Carcinoma.
Dissertation.

Acta Chir. Scand. Suppl. 162, (1951)

WURNIG, P.

Zur Methode der Beurteilung kurativer
Erfolge der Carcinomchirurgie an
Hand des Bronchuscarcinoms.

Thoraxchir. 2, 281 (1954)

ZENKER, R.,
G. HEBERER und H. H. LÖHR

Die Lungenresektionen.

Springer Verlag Berlin 1954.

ZENKER, R., H. H. LÖHR
und E. SCHERER

Die Erkennung und Behandlung des
Bronchialkarzinoms.

Med. Klin. 14, 561 (1955)

Herrn Prof. Dr. F. Linder danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. V. Jagdschian meinen herzlichen Dank für die wertvollen Ratschläge und seine freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit aussprechen.

Herrn Prof. Dr. W. Maßhoff - Direktor des Pathologischen Instituts der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend - schulde ich Dank für die freundliche Erlaubnis zur Auswertung der Sektionsprotokolle.

LEBENS LAUF

Am 4. September 1936 wurde ich in Berlin-Lichterfelde als Sohn des Bankkaufmanns Gerhard v. Ramin und seiner Ehefrau Nora, geb. Roser, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Berlin-Lichterfelde und einer Dorfschule im Riesengebirge während einer kriegsbedingten Evakuierung wurde ich 1946 in der Lankwitzer Tannenberg Oberschule aufgenommen. Hier legte ich am 15. März 1955 die Reifeprüfung ab.

Mit Beginn des Sommersemesters 1955 wurde ich als Student der Medizin an der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Nach fünf vorklinischen Semestern legte ich hier am 22. Oktober 1957 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach sechs weiteren klinischen Semestern an der Freien Universität bestand ich am 17. März 1961 das ärztliche Staatsexamen.

Als Medizinalassistent war ich bisher vom 1. Juni bis 31. Dezember 1961 an der Medizinischen Universitätsklinik in Kiel und vom 1. Januar bis zum 30. April 1962 auf der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Uffenheim/Mittelfranken tätig.

